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

(21) BR 112021007372-8 A2

(22) Data do Depósito: 21/10/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 20/07/2021

(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO COMPOSTOS ANTAGONISTAS DE H4

(51) Int. Cl.: C07D 405/14; C07D 471/04; C07D 403/14; C07D 487/04; C07D 401/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/10/2018 GB 1817047.2.

(71) Depositante(es): HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED.

(72) Inventor(es): GILES ALBERT BROWN; MILES STUART CONGREVE; BARRY JOHN TEOBALD; CHARLOTTE FIELDHOUSE; NIGEL ALAN SWAIN; MARK PICKWORTH; GIOVANNI BOTTEGONI.

(86) Pedido PCT: PCT GB2019052997 de 21/10/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/079457 de 23/04/2020

(85) Data da Fase Nacional: 16/04/2021

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO COMPOSTOS ANTAGONISTAS DE H4. As divulgações aqui se referem a novos compostos de fórmula (1): e sais dos mesmos, em que A; X; n; R1 e R2 são definidos na presente invenção e seu uso no tratamento, prevenção, melhoria, controle ou redução do risco de distúrbios associados aos receptores H4.

“DERIVADOS DE PIRAZOL COMO COMPOSTOS ANTAGONISTAS DE H4”

[001] Este pedido se refere a novos compostos e seu uso como antagonistas do receptor H4 da histamina. Os compostos aqui descritos podem ser úteis no tratamento ou prevenção de doenças nas quais os receptores H4 estão envolvidos. O pedido é também dirigido a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e à fabricação e uso destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças nas quais os receptores H4 estão envolvidos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A histamina é uma amina biogênica de curta ação gerada nos mastócitos, onde é armazenada em grânulos citossólicos e liberada em resposta a vários estímulos imunológicos e não imunológicos. A liberação de histamina dos mastócitos tem sido tradicionalmente associada a sinais e sintomas leves a graves que caracterizam reações de hipersensibilidade, incluindo eritema, urticária, coceira, taquicardia, hipotensão, fibrilação ventricular, broncoespasmo e parada cardíaca e respiratória. Até o momento, inúmeras fontes adicionais foram identificadas, incluindo basófilos, neurônios e células cancerosas. Além de modular uma ampla gama de processos fisiológicos, a histamina está envolvida em condições patológicas, incluindo alergias e anafilaxia, asma e inflamação crônica, distúrbios autoimunes, cardiovasculares, neuropsiquiátricos e endócrinos, bem como câncer.

[003] A histamina exerce suas ações pleiotrópicas principalmente por meio da ligação a quatro tipos de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), designados como H1-H4, que são expressos diferencialmente em vários tipos de células e exibem variações consideráveis entre as espécies. O receptor H2 é responsável pela secreção de ácido gástrico; o receptor H3 controla a liberação de histamina e outros neuromoduladores no sistema nervoso central (CNS) e o receptor H1 está associado à vigília e à resposta inflamatória.

[004] Identificado em 2000, o receptor H4 de alta afinidade exibe atividade

constitutiva e é expresso principalmente, mas não exclusivamente em células do sistema imunológico, incluindo mastócitos, monócitos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, neutrófilos e células T. Esta descoberta levou à perspectiva atraente de um novo alvo de fármaco com potencial terapêutico em inflamação aguda e crônica, doença autoimune, defesa do hospedeiro e dor neuropática.

[005] O H4R compartilha apenas 40% de homologia com seu vizinho mais próximo, o H3R, e nem os antagonistas H2 nem H1 mostraram inibir a quimiotaxia de eosinófilos induzida por histamina. A histamina demonstrou inibir as respostas de cAMP induzidas por forscolina de uma maneira sensível à toxina pertussis (PTx), sugerindo que o H4R sinaliza via proteínas Gαi/o heterotriméricas. A expressão transitória do H4R em sistemas de células heterólogas (por exemplo, células HEK293) é um método amplamente usado para medir a sinalização e ligação do ligante H4 para gerar estimativas de potência funcional e afinidade do receptor, respectivamente.

[006] A descoberta de antagonistas de H4R que usa essas técnicas e seu estudo em vários modelos de doenças animais, incluindo asma, prurido crônico, dermatite, artrite reumatoide, ulcerogênese gástrica e colite, confirmou que o antagonismo de H4R leva a um profundo efeito anti-inflamatório e validou o benefício terapêutico para direcionar este receptor. O primeiro ensaio clínico de fase 2a do antagonista de H4R em pacientes que sofrem de dermatite atópica moderada a grave já foi realizado, confirmando ainda mais o H4 como um alvo passível de fármaco em pacientes.

[007] Apesar de uma série de ligantes de H4R publicados, permanece a necessidade de desenvolver novos antagonistas de H4R com boa qualidade de candidato a fármaco. Esses antagonistas devem apresentar excelente baixa potência nM e afinidade com total seletividade contra os receptores H1-H3. Eles não devem apresentar atividade agonista devido aos riscos associados à indução de respostas pró-inflamatórias e, idealmente, exibir um perfil farmacológico semelhante entre as

espécies para sustentar PK/PD em vários modelos animais de doença. Eles devem ser metabolicamente estáveis, com excelente PK, não tóxicos e mostrar excelente especificidade de H4 em um amplo perfil de painel de segurança.

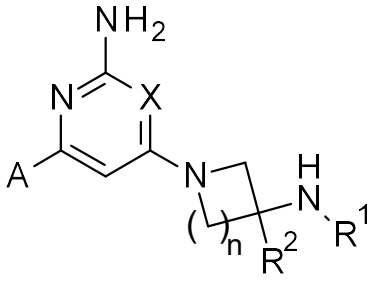
[008] O gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG) codifica a subunidade formadora de poros do canal de potássio retificador retardado de ativação rápida (IKr), que desempenha um papel importante na repolarização ventricular e na determinação do intervalo QT do eletrocardiograma com intervalo QT sendo o tempo necessário para a despolarização e repolarização ventricular. É amplamente reconhecido que o hERG é altamente suscetível à inibição por uma ampla gama de compostos estruturalmente diversos. Quando a capacidade dos canais de conduzir corrente elétrica através da membrana celular é inibida ou comprometida pela aplicação de fármacos, isso pode resultar em um distúrbio potencialmente fatal denominado síndrome QT. Vários medicamentos com sucesso clínico no mercado têm a tendência de inibir o hERG e criar um risco concomitante de morte súbita, como efeito colateral, o que torna a inibição do hERG um importante antialvo que deve ser evitado durante o desenvolvimento do medicamento.

[009] Os compostos da invenção são antagonistas do receptor H4. Certos compostos têm uma baixa inibição de hERG, o que os torna particularmente benéficos.

A INVENÇÃO

[010] A presente invenção fornece compostos com atividade como antagonistas do receptor H4. Mais particularmente, a invenção fornece compostos que combinam o antagonismo do receptor H4 com baixa atividade de hERG.

[011] Consequentemente, em uma modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (1):



(1)

ou um sal do mesmo, em que;

X é CH ou N;

n é 1 ou 2;

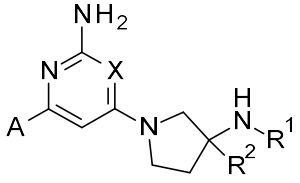
R^1 é selecionado a partir de H ou alquila C_{1-3}, em que o grupo alquila C_{1-3} pode ser ciclizado de volta para o anel para o qual NHR^1 é fixo para formar um segundo anel;

R^2 é H ou metila; e

A representa um anel pirazol opcionalmente substituído.

[012] O anel A pode representar um anel pirazol opcionalmente substituído que está ligado ao anel contendo X por uma ligação de carbono-carbono.

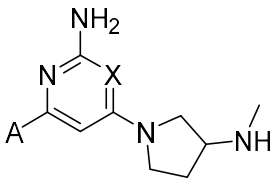
[013] Compostos particulares incluem um composto de fórmula (1a):



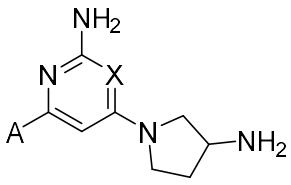
(1a)

ou sais dos mesmos, em que A, X, R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

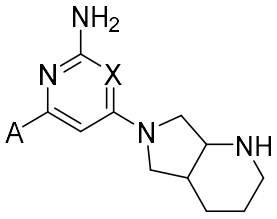
[014] Compostos particulares também incluem compostos de fórmula (2a), (2b) e (2c):



(2a);



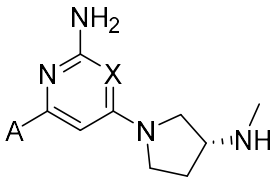
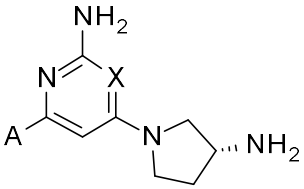
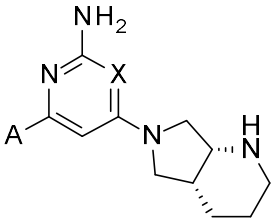
(2b);



(2c);

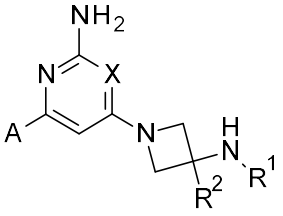
ou um sal do mesmo, em que A e X são como definidos acima.

[015] Isômeros particulares incluem compostos de fórmula (3a), (3b) e (3c):


(3a);

(3b);

(3c);

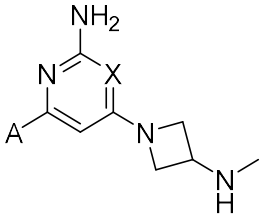
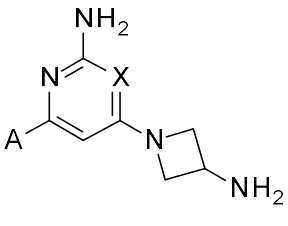
ou um sal do mesmo, em que A e X são como definidos acima.

[016] Compostos particulares incluem um composto de fórmula (1b):


(1b)

ou um sal do mesmo, em que A, X, R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

[017] Compostos particulares também incluem compostos de fórmula (2d) e (2e):


(2d);

(2e);

ou um sal do mesmo, em que A e X são como definidos acima.

[018] Nos compostos aqui, R^1 pode ser H ou alquila C_{1-3}.

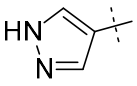
[019] Nos compostos aqui, R^1 pode ser metila, etila, propila, isopropila ou ciclopropila.

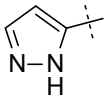
[020] Nos compostos aqui, R^1 pode ser alquila C_{1-3}, em que o grupo alquila C_{1-3} é ciclizado de volta para o anel para o qual NHR^1 é fixo para formar um segundo anel.

[021] Nos compostos aqui, R^2 pode ser H ou metila.

[022] O anel A representa um anel pirazol opcionalmente substituído.

[023] O anel A pode representar um anel selecionado a partir de:

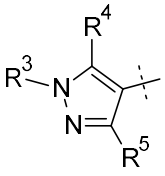


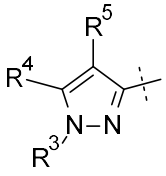
;


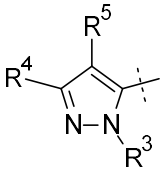
;

ou um tautômero do mesmo.

[024] O anel A pode representar um anel selecionado a partir de:



;


;


;

em que R^3 é selecionado a partir de H; um grupo hidrocarboneto não aromático C_{1-6} opcionalmente substituído com 1 a 6 átomos de flúor; $(CH_2)_mR^6$, em que m é 1 a 3 e R^6 é selecionado a partir de CN, OH, alcóxi C_1-C_3 e um grupo SR^8 ou formas oxidadas dos mesmos, em que R^8 é alquila C_1-C_3; um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros opcionalmente substituído contendo 1 heteroátomo selecionado a partir de O e N, em que o substituinte opcional é CO_2R^7, em que R^7 é alquila C_{1-3}; em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir de: um grupo hidrocarboneto não aromático C_{1-6} opcionalmente substituído com 1 a 6 átomos de flúor; $(CH_2)_pR^9$, em que p é 0 a 3 e R^9 é selecionado a partir de CN, halo, OH, alcóxi C_1-C_3 e um grupo SR^8 ou formas oxidadas dos mesmos, em que R^8 é alquila C_1-C_3; ou R^4 e R^5 podem ser opcionalmente unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros; ou R^4 e R^3 podem ser opcionalmente unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros.

[025] Os compostos podem ser usados como antagonistas do receptor H4. Os compostos podem ser usados na fabricação de medicamentos. Os compostos ou medicamentos podem ser usados no tratamento, prevenção, melhoria, controle ou redução do risco de distúrbios inflamatórios, incluindo asma, prurido crônico, dermatite, artrite reumatoide, ulcerogênese gástrica e colite.

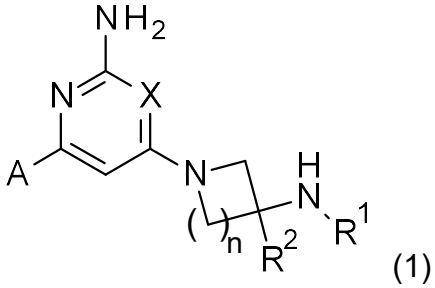
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[026] A invenção se refere a novos compostos. A invenção também se refere

ao uso de novos compostos como antagonistas do receptor H4. A invenção também se refere ao uso de novos compostos na fabricação de medicamentos para uso como antagonistas do receptor H4 ou para o tratamento da disfunção do sistema H4. A invenção se refere ainda a compostos, composições e medicamentos que são antagonistas seletivos do receptor H4.

[027] A invenção se refere ainda a compostos, composições e medicamentos úteis para o tratamento de inflamação aguda e crônica, doença autoimune, distúrbios de defesa do hospedeiro e dor neuropática.

[028] Os compostos da invenção incluem compostos de acordo com a fórmula (1):



(1)

ou um sal do mesmo, em que;

X é CH ou N;

n é 1 ou 2;

R^1 é selecionado a partir de H ou alquila C_{1-3}, em que o grupo alquila C_{1-3} pode ser ciclizado de volta para o anel para o qual NHR^1 é fixo para formar um segundo anel;

R^2 é H ou metila; e

[029] A representa um anel pirazol opcionalmente substituído que está ligado ao anel contendo X por uma ligação de carbono-carbono.

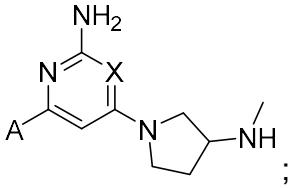
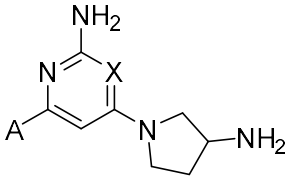
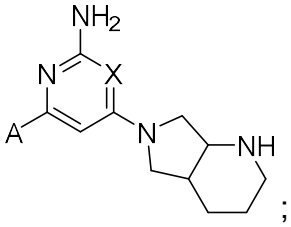
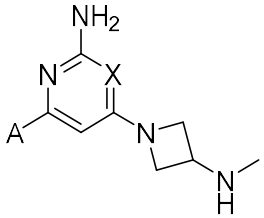
[030] Nos compostos aqui descritos, X pode ser CH ou N. X pode ser CH. X pode ser N.

[031] Nos compostos aqui descritos, n pode ser 1 ou 2. n pode ser 1. n pode ser 2.

[032] Nos compostos aqui R^1 pode ser H ou alquila C_{1-3}. O grupo alquila C_{1-3} pode ser ciclizado de volta para o anel para o qual NHR^1 é fixo para formar um segundo anel.

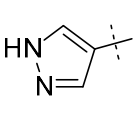
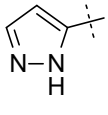
[033] Nos compostos aqui R^2 pode ser H ou metila. R^2 pode ser H. R^2 pode ser metila.

[034] Compostos exemplificadores podem incluir


;

;

;


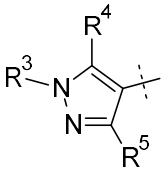
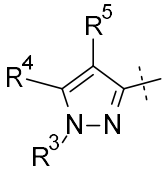
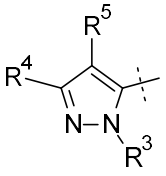
em que A representa um anel pirazol opcionalmente substituído.

[035] Nos compostos aqui, A pode ser selecionado a partir de:


;

;

ou um tautômero do mesmo.

[036] O anel A pode representar um anel selecionado a partir de:


;

;

;

em que R^3 é selecionado a partir de H; um grupo hidrocarboneto não aromático C_{1-6} opcionalmente substituído com 1 a 6 átomos de flúor; $(CH_2)_mR^6$, em que m é 1 a 3 e R^6 é selecionado a partir de CN, OH, alcóxi C_1-C_3 e um grupo SR^8 ou formas oxidadas dos mesmos, em que R^8 é alquila C_1-C_3; um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros opcionalmente substituído contendo 1 heteroátomo

selecionado a partir de O e N, em que o substituinte opcional é CO_2R^7, em que R^7 é alquila C_{1-3}; em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir de: um grupo hidrocarboneto não aromático C_{1-6} opcionalmente substituído com 1 a 6 átomos de flúor; $(CH_2)_pR^9$, em que p é 0 a 3 e R^9 é selecionado a partir de CN, halo, OH, alcóxi C_1-C_3 e um grupo SR^8 ou formas oxidadas dos mesmos, em que R^8 é alquila C_1-C_3; ou R^4 e R^5 podem ser opcionalmente unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros; ou R^4 e R^3 podem ser opcionalmente unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros.

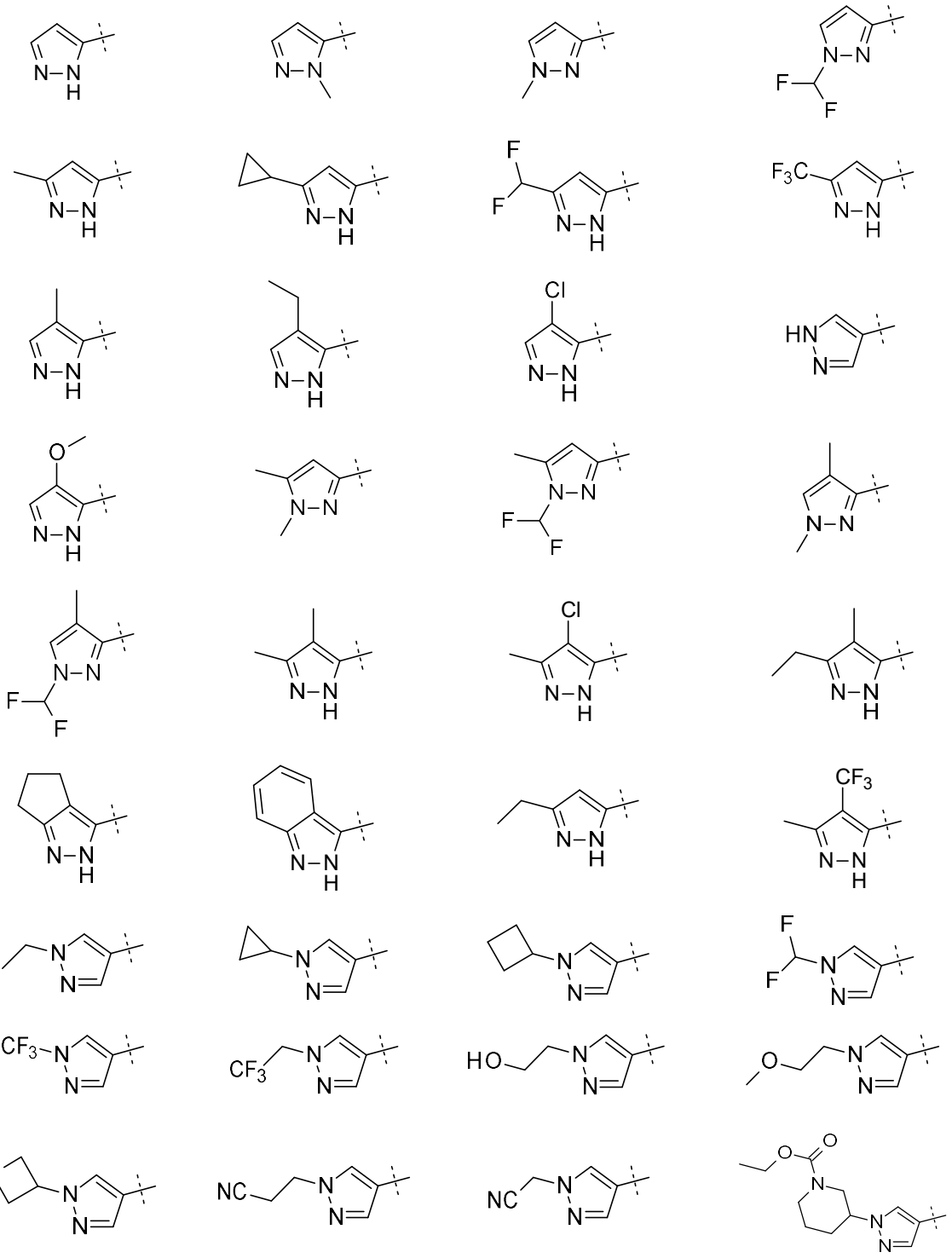
[037] Substituintes particulares para o anel A incluem um ou mais dentre metila, etila, isopropila, difluorometila, trifluorometila, 1,1,1-trifluoroetila, 1-hidroxietila, ciclopropila, ciclobutila, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxila, metóxi, tiometila, 1-metioxietila, cianometila, 1-cianoetila, oxetano, piperidina ou um anel fundido. O anel fundido pode ser um anel aromático de 6 membros. O anel fundido pode ser um anel alifático de 5 ou 6 membros. O substituinte piperidina pode ser carboxilato de 3 N-etila. Onde A é substituído por dois ou três grupos, cada substituinte pode ser igual ou diferente.

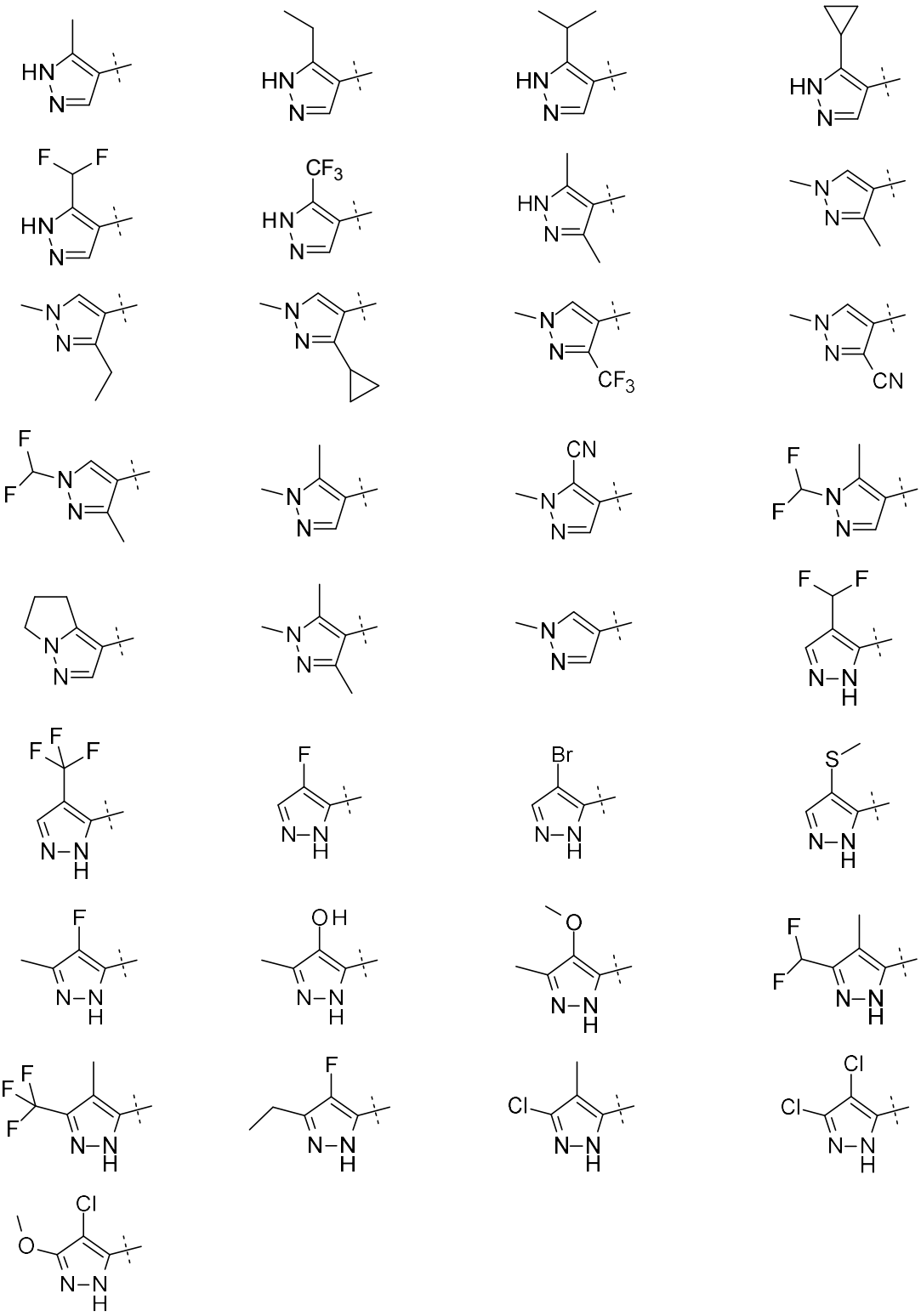
[038] Nos compostos aqui R^3 pode ser selecionado a partir de H, metila, CF_3, CF_2H, etila, ciclopropila, ciclobutila, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2CN, CH_2CN, oxetano, etil-piperidina-carboxilato ou R^4 e R^3 pode ser unido para formar um anel fundido de 5 membros. R^4 e R^3 pode ser unido para formar um anel alifático fundido de 5 membros.

[039] Nos compostos aqui R^4 ou R^5 pode ser selecionado a partir de metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, propila, isopropila, CF_3, CF_2H, flúor, cloro, bromo, ciano, hidróxi, metóxi, tiometila ou R^4 e R^5 são unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros. R^4 e R^5 pode ser unido para formar um anel alifático ou aromático fundido de 5 ou 6 membros. R^4 e R^5 pode ser unido para formar um anel alifático fundido de 5 ou 6 membros. R^4 e R^5 pode ser unido para formar um anel aromático fundido de 5

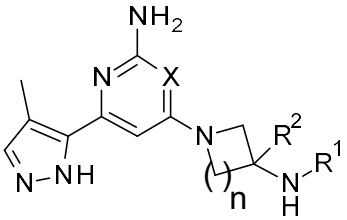
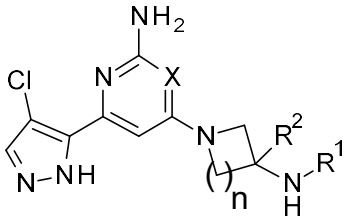
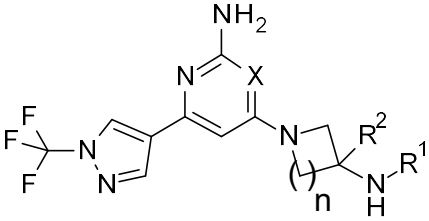
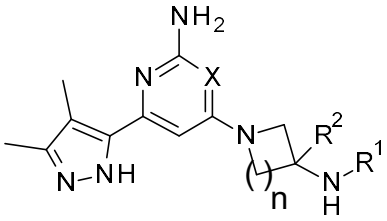
ou 6 membros.

[040] Nos compostos aqui, A pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em:





[041] Compostos exemplificadores podem incluir

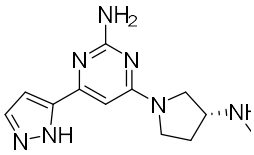

;

;

;


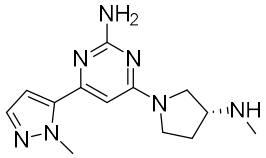
em que n é 1 ou 2;

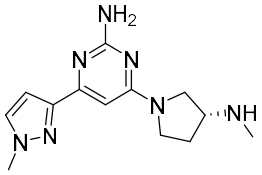
R^1 é selecionado a partir de H ou alquila C_{1-3}, em que o grupo alquila C_{1-3} pode ser ciclizado de volta para o anel para o qual NHR^1 é fixo para formar um segundo anel; e

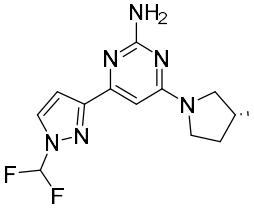
R^2 é H ou metila.

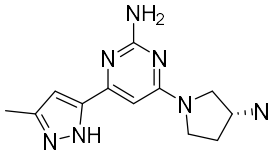
[042] O composto pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

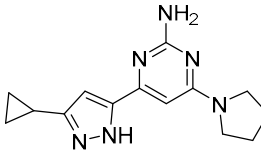

Exemplo 1-1

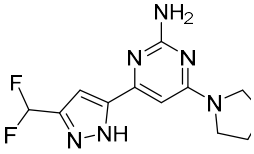

Exemplo 1-2

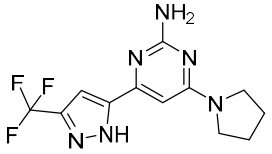

Exemplo 2-1

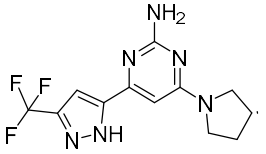

Exemplo 2-2

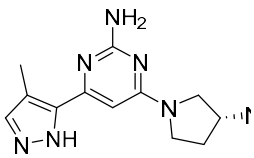

Exemplo 3-1

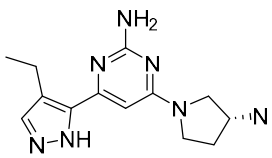

Exemplo 3-2

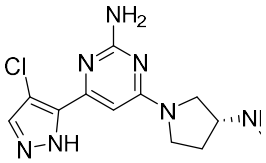

Exemplo 3-3


Exemplo 3-4

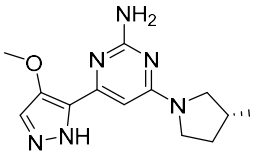

Exemplo 3-5



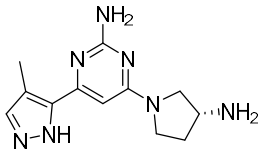




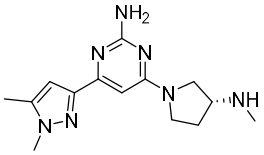
Exemplo 4-1



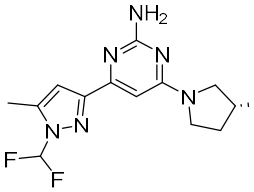
Exemplo 4-2



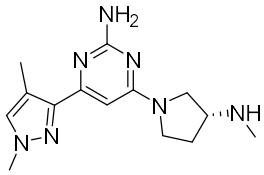
Exemplo 4-3



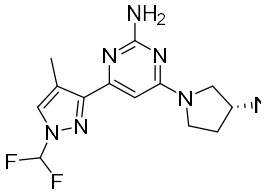
Exemplo 4-4



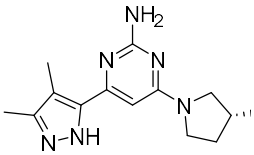
Exemplo 4-5



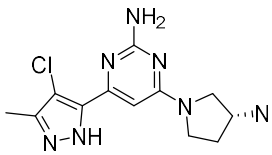
Exemplo 5-1



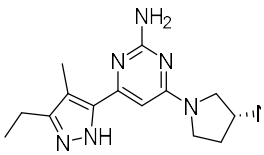
Exemplo 5-2



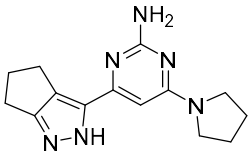
Exemplo 6-1



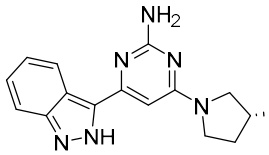
Exemplo 6-2



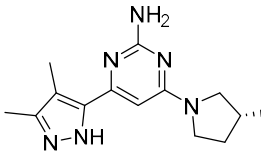
Exemplo 7-1



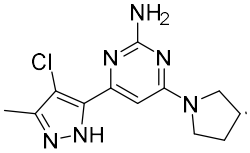
Exemplo 7-2



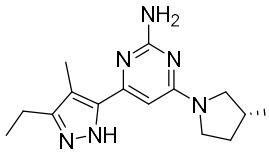
Exemplo 7-3



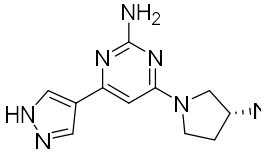
Exemplo 7-4



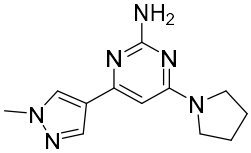
Exemplo 7-5



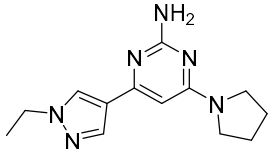
Exemplo 7-6



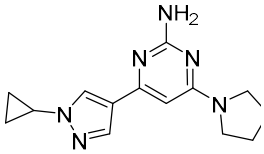
Exemplo 7-7



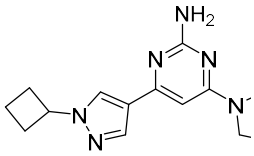
Exemplo 7-8



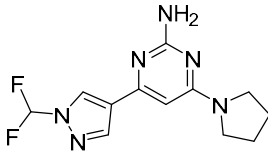
Exemplo 8-1



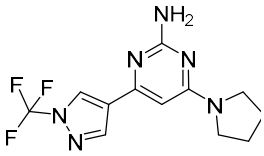
Exemplo 8-2



Exemplo 8-3



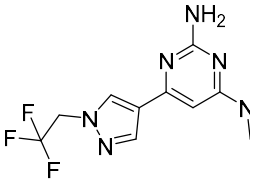
Exemplo 8-4



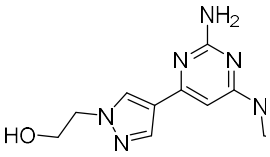
Exemplo 8-5

Exemplo 8-6

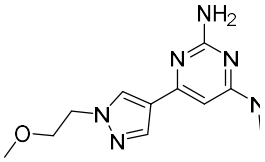
Exemplo 8-7



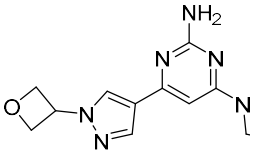
Exemplo 8-8



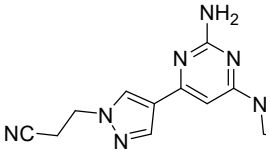
Exemplo 8-9



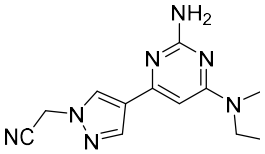
Exemplo 8-10



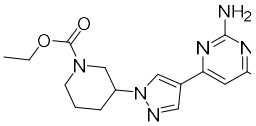
Exemplo 8-11



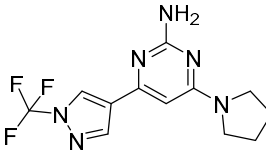
Exemplo 8-12



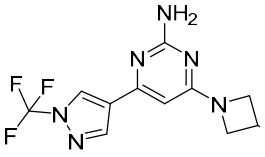
Exemplo 8-13



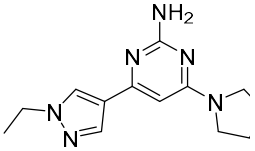
Exemplo 8-14



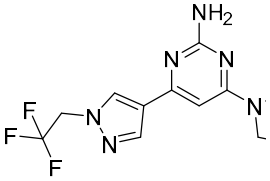
Exemplo 8-15



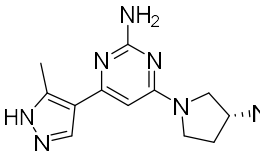
Exemplo 8-16



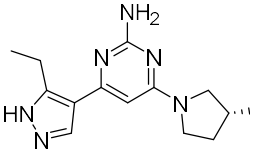
Exemplo 8-17



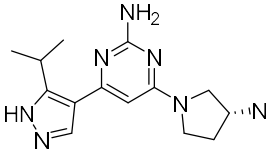
Exemplo 8-18



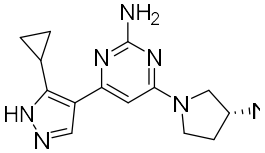
Exemplo 9-1



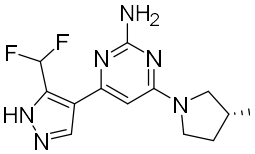
Exemplo 9-2



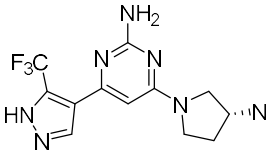
Exemplo 9-3



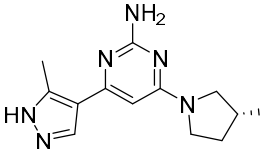
Exemplo 9-4



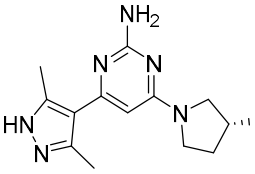
Exemplo 9-5



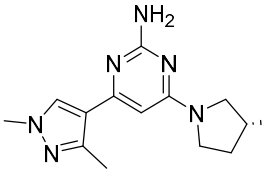
Exemplo 9-6



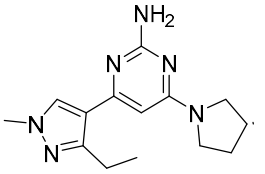
Exemplo 9-7



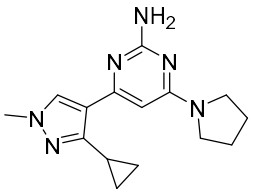
Exemplo 10-1



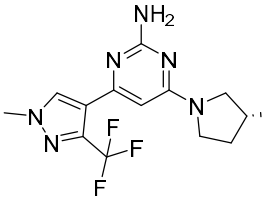
Exemplo 11-1



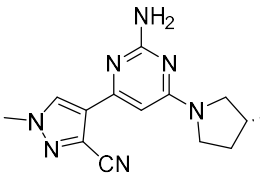
Exemplo 11-2



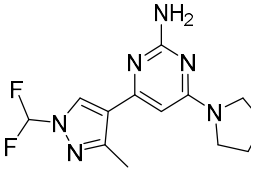
Exemplo 11-3



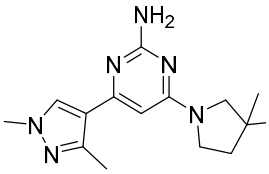
Exemplo 11-4



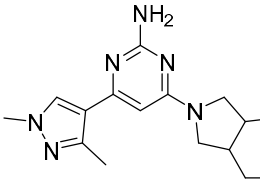
Exemplo 11-5



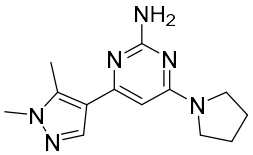
Exemplo 11-6



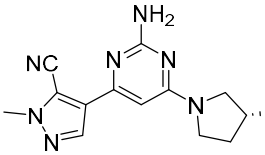
Exemplo 11-7



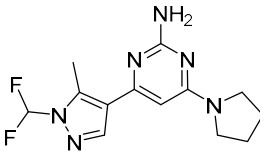
Exemplo 11-8



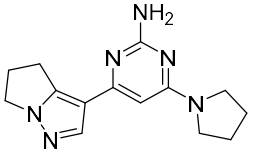
Exemplo 12-1



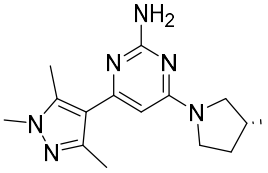
Exemplo 12-2



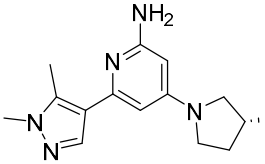
Exemplo 12-3



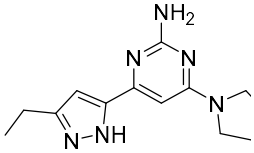
Exemplo 12-4



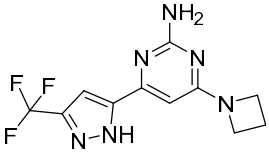
Exemplo 13-1



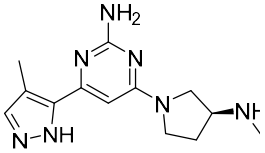
Exemplo 14-1



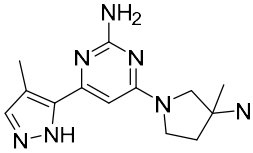
Exemplo 15-1



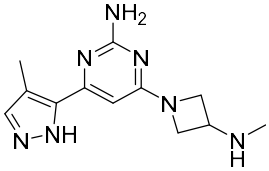
Exemplo 15-2



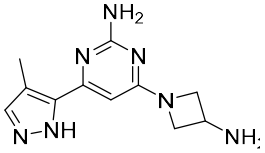
Exemplo 16-1



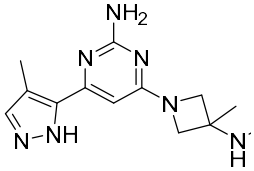
Exemplo 16-2



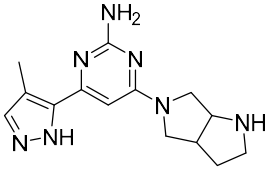
Exemplo 16-3



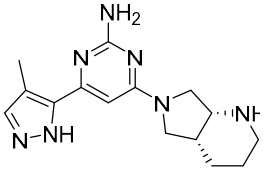
Exemplo 16-4



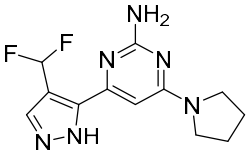
Exemplo 16-5



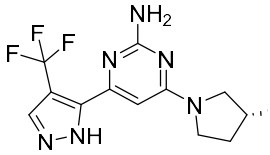
Exemplo 16-6



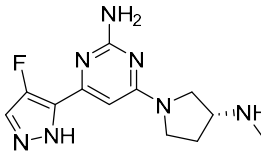
Exemplo 16-7



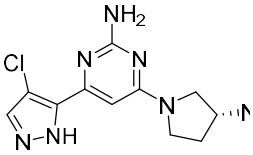
Exemplo 16-8



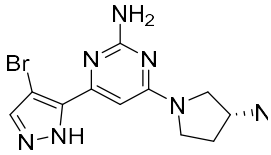
Exemplo 16-9



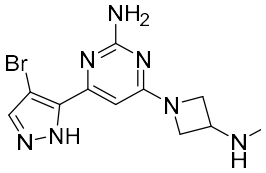
Exemplo 16-10



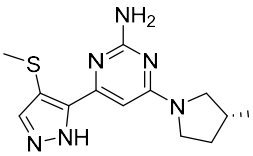
Exemplo 16-11



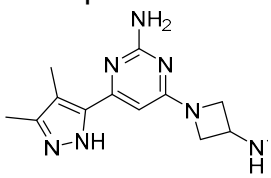
Exemplo 16-12



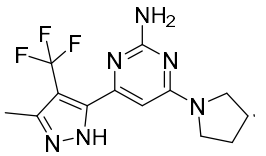
Exemplo 16-13



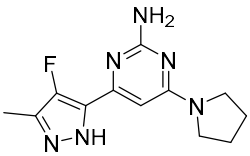
Exemplo 16-14



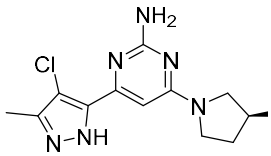
Exemplo 17-1



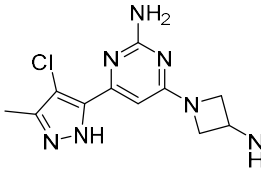
Exemplo 17-2



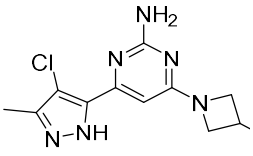
Exemplo 17-3



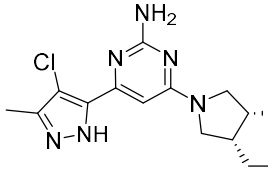
Exemplo 17-4



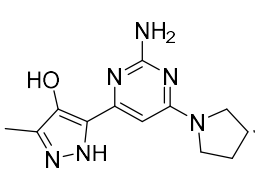
Exemplo 17-5



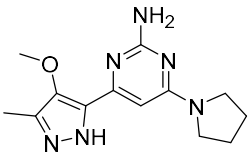
Exemplo 17-6



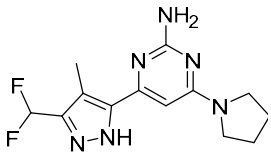
Exemplo 17-7



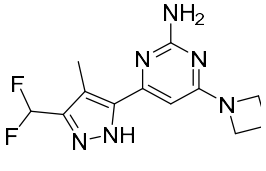
Exemplo 17-8



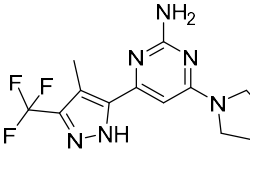
Exemplo 17-9



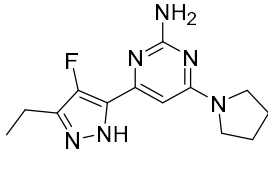
Exemplo 17-10



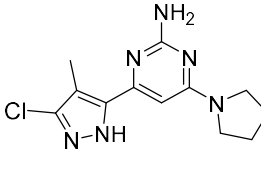
Exemplo 17-11



Exemplo 17-12

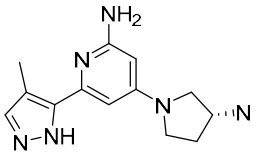


Exemplo 17-13



Exemplo 17-14

Exemplo 17-15 Exemplo 17-16 Exemplo 17-17

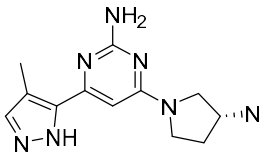
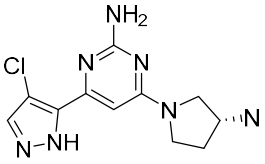
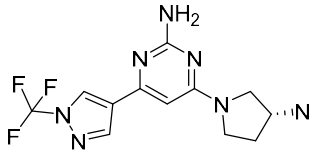
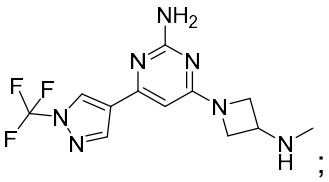
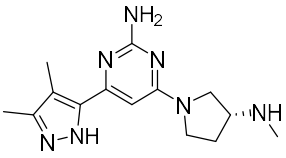


Exemplo 18-1

e sais dos mesmos.

[043] Exemplos específicos de compostos incluem aqueles com baixa atividade de hERG.

[044] Compostos particulares incluem:


;

;

;

;


Definições

[045] Neste pedido, as seguintes definições se aplicam, a menos que indicado de outra forma.

[046] O termo “tratamento”, em relação aos usos de qualquer um dos compostos descritos neste documento, incluindo aqueles da fórmula (1) ou fórmula (1a), é usado para descrever qualquer forma de intervenção onde um composto é administrado a um sujeito que sofre de, ou está em risco de sofrer de, ou potencialmente em risco de sofrer da doença ou distúrbio em questão. Assim, o termo “tratamento” abrange tanto o tratamento preventivo (profilático) quanto o tratamento em que sintomas mensuráveis ou detectáveis da doença ou distúrbio estão sendo exibidos.

[047] O termo “quantidade terapêutica eficaz”, tal como usado na presente invenção (por exemplo, em relação aos métodos de tratamento de uma doença ou condição) se refere a uma quantidade do composto que é eficaz para produzir um efeito terapêutico desejado. Por exemplo, se a condição for dor, então a quantidade terapêutica eficaz é uma quantidade suficiente para fornecer um nível desejado de alívio da dor. O nível desejado de alívio da dor pode ser, por exemplo, a remoção completa da dor ou uma redução na gravidade da dor.

[048] O termo “grupo de hidrocarboneto não aromático” como em “grupo de hidrocarboneto não aromático C_{1-6}” se refere a um grupo que consiste em átomos de carbono e hidrogênio e que não contém anéis aromáticos. O grupo hidrocarboneto pode ser totalmente saturado ou pode conter uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono ou ligações triplas de carbono-carbono, ou misturas de ligações duplas e triplas. O grupo hidrocarboneto pode ser um grupo de cadeia linear ou de cadeia ramificada ou pode consistir em ou conter um grupo cíclico. Assim, o termo hidrocarboneto não aromático inclui alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquilalquila, cicloalquenila alquila e assim por diante.

[049] O termo “saturado” se refere a um grupo de hidrocarbonetos que não contém ligações duplas ou ligações triplas de carbono-carbono. O grupo hidrocarboneto saturado pode, portanto, ser um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo cicloalquilalquila, um grupo alquilcicloalquila ou um grupo alquilcicloalquilalquila. Exemplos de grupos de hidrocarbonetos saturados incluem ciclopropila, ciclobutila e ciclopropilmetila.

[050] Exemplos de anéis heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros contendo 1 heteroátomo selecionado a partir de O e N incluem oxetano, azetidina, tetra-hidrofurano, pirolidina, tetra-hidropirano e piperidina.

[051] Na medida em que qualquer um dos compostos descritos tem centros quirais, a presente invenção se estende a todos os isômeros ópticos de tais

compostos, seja na forma de racematos ou enantiômeros resolvidos. A invenção descrita na presente invenção se refere a todas as formas de cristal, solvatos e hidratos de qualquer um dos compostos divulgados de qualquer forma assim preparados. Na medida em que qualquer um dos compostos divulgados neste documento tem centros de ácido ou básico, tais como carboxilatos ou grupos amino, então todas as formas de sal dos referidos compostos estão incluídas aqui. No caso de usos farmacêuticos, o sal deve ser considerado um sal farmaceuticamente aceitável.

[052] Os sais ou sais farmaceuticamente aceitáveis que podem ser mencionados incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo, por reação de um ácido livre ou uma forma de base livre de um composto com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriado, opcionalmente em um solvente, ou em um meio em que o sal é insolúvel, seguido pela remoção do referido solvente, ou do referido meio, com o uso de técnicas padrão (por exemplo, a vácuo, por liofilização ou por filtração). Os sais também podem ser preparados trocando um contraíon de um composto na forma de um sal por outro contraíon, por exemplo, com o uso de uma resina de troca iônica adequada.

[053] Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido derivados de ácidos minerais e ácidos orgânicos e sais derivados de metais como sódio, magnésio, potássio e cálcio.

[054] Exemplos de sais de adição de ácido incluem sais de adição de ácido formados com ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, aril sulfônico (por exemplo, benzenossulfônico, naftaleno-2-sulfônico, naftaleno-1,5-dissulfônico e p-toluenossulfônico), ascórbico (por exemplo, L-ascórbico), L-aspártico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canforossulfônico, (+)-(1S)-cânfor-10-sulfônico, cáprico, caproico, caprílico, cinâmico, cítrico, ciclâmico, dodecilsulfúrico,

etano-1,2-dissulfônico, etanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, gluco-heptônico, glucônico (por exemplo, D-glucônico), glucurônico (por exemplo, D-glucurônico), glutâmico (por exemplo, L-glutâmico), α-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, hidriódico, isetiônico, láctico (por exemplo, (+)-L-láctico e (±)-DL-láctico), lactobiônico, maleico, málico (por exemplo, (-)-L-málico), malônico, (±)-DL-mandélico, metafosfórico, metanossulfônico, 1-hidróxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiônico, L-piroglutâmico, ácidos salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tânico, tartárico (por exemplo, (+)-L-tartárico), tiociânico, undecilênico e valérico.

[055] Também englobados estão quaisquer solvatos dos compostos e seus sais. Os solvatos preferidos são solvatos formados pela incorporação na estrutura de estado sólido (por exemplo, estrutura de cristal) dos compostos da invenção de moléculas de um solvente não tóxico farmaceuticamente aceitável (referido abaixo como o solvente de solvatação). Exemplos de tais solventes incluem água, álcoois (tais como etanol, isopropanol e butanol) e dimetilsulfóxido. Os solvatos podem ser preparados recristalizando os compostos da invenção com um solvente ou mistura de solventes contendo o solvente de solvatação. Se um solvato foi ou não formado em qualquer dado caso, pode ser determinado submetendo cristais do composto a análise com o uso de técnicas bem conhecidas e padrão, tais como análise termogravimétrica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC) e cristalografia de raios-X.

[056] Os solvatos podem ser solvatos estequiométricos ou não estequiométricos. Os solvatos particulares podem ser hidratos e exemplos de hidratos incluem hemi-hidratos, mono-hidratos e di-hidratos. Para uma discussão mais detalhada sobre solvatos e os métodos usados para fabricá-los e caracterizá-los, consulte Bryn et al, Solid-State Chemistry of Drugs, Segunda Edição, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

[057] O termo “composição farmacêutica” no contexto desta invenção significa uma composição compreendendo um agente ativo e compreendendo, adicionalmente, um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. A composição pode ainda conter ingredientes selecionados a partir de, por exemplo, diluentes, adjuvantes, excipientes, veículos, agentes conservantes, cargas, agentes desintegrantes, agentes umectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubrificantes e agentes dispersantes, dependendo da natureza do modo de administração e das formas de dosagem. As composições podem assumir a forma, por exemplo, de comprimidos, drágeas, pós, elixires, xaropes, preparações líquidas, incluindo suspensões, sprays, inalantes, comprimidos, pastilhas, emulsões, soluções, cápsulas amiláceas, grânulos, cápsulas e supositórios, bem como líquidos preparações para injeções, incluindo preparações de lipossomas.

[058] Os compostos da invenção podem conter uma ou mais substituições isotópicas e uma referência a um elemento particular inclui em seu escopo todos os isótopos do elemento. Por exemplo, uma referência a hidrogênio inclui em seu escopo 1H, 2H (D) e 3H (T). Da mesma forma, as referências a carbono e oxigênio incluem em seu escopo, respectivamente, 12C, 13C e 14C e 16O e 18O. De maneira análoga, uma referência a um determinado grupo funcional também inclui em seu escopo variações isotópicas, a menos que o contexto indique o contrário. Por exemplo, uma referência a um grupo alquila, como um grupo etila ou um grupo alcóxi, como um grupo metóxi, também abrange variações nas quais um ou mais dos átomos de hidrogênio no grupo está na forma de um isótopo de deutério ou trítio, por exemplo, como em um grupo etila no qual todos os cinco átomos de hidrogênio estão na forma isotópica de deutério (um grupo perdeuteroetila) ou um grupo metóxi em que todos os três átomos de hidrogênio estão na forma isotópica de deutério (um grupo

trideuterometóxi). Os isótopos podem ser radioativos ou não radioativos.

[059] As dosagens terapêuticas podem ser variadas dependendo dos requisitos do paciente, da gravidade da condição a ser tratada e do composto a ser utilizado. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular está ao alcance do versado na técnica. Geralmente, o tratamento é iniciado com as dosagens menores, que são menores do que a dose ótima do composto. Depois disso, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que o efeito ideal nas circunstâncias seja alcançado. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia, se desejado.

[060] A magnitude de uma dose eficaz de um composto irá, é claro, variar com a natureza da gravidade da condição a ser tratada e com o composto particular e sua via de administração. A seleção de dosagens apropriadas está dentro da habilidade de um versado na técnica, sem sobrecarga indevida. Em geral, a faixa de dose diária pode ser de cerca de 10 µg a cerca de 30 mg por kg de peso corporal de um animal humano e não humano, de preferência, de cerca de 50 µg a cerca de 30 mg por kg de peso corporal de um ser humano e não humano animal humano, por exemplo, de cerca de 50 µg a cerca de 10 mg por kg de peso corporal de um animal humano e não humano, por exemplo, de cerca de 100 µg a cerca de 30 mg por kg de peso corporal de um animal humano e não humano, por exemplo, de cerca de 100 µg a cerca de 10 mg por kg de peso corporal de um animal humano e não humano e, com mais preferência, de cerca de 100 µg a cerca de 1 mg por kg de peso corporal de um animal humano e não humano.

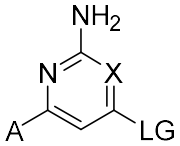
Métodos para a Preparação de Compostos da Fórmula (1)

[061] Os compostos da fórmula (1) podem ser preparados de acordo com métodos sintéticos bem conhecidos do versado na técnica e como aqui descrito.

[062] Consequentemente, em outra modalidade, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto conforme definido na fórmula (1) acima,

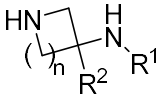
cujo processo compreende:

[063] (A) a reação de um composto da fórmula (10):



(10)

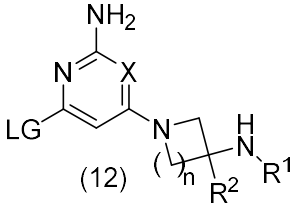
com um composto da fórmula (11):



(11)

sob condições de SNAr ou condições de acoplamento catalisado por metal de transição; em que A, R^1, R^2, X e n são como definidos na fórmula (1) acima, e LG representa um grupo de saída adequado; ou

(B) a reação de um composto da fórmula (12):



(12)

com um composto da fórmula (13):



(13)

sob condições de acoplamento catalisado por metal de transição ou sob condições de SNAr; em que A, R^1, R^2, X e n são como definidos na fórmula (1) acima, LG representa um grupo de saída adequado e M, que pode estar presente ou ausente, representa um metal ou não metal adequadamente substituído; ou

(C) conversão de um composto da fórmula (1) em outro composto da fórmula (1).

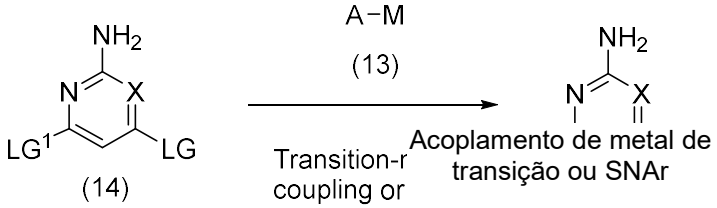
[064] Na variante do processo (A), o composto de fórmula (10) pode reagir com o composto de fórmula (11) sob condições de SNAr. A reação de SNAr é tipicamente realizada com o uso de um excesso do composto de fórmula (11), ou uma

quantidade estequiométrica do composto de fórmula (11) na presença de uma base que pode ser uma base de amina terciária, como TEA ou DIPEA ou uma base inorgânica como K_2CO_3, Cs_2CO_3 ou $NaHCO_3$, opcionalmente em um solvente adequado, como H_2O, MeCN, 1,4-dioxano, THF, MeOH, EtOH, IPA, BuOH, DMF, NMP ou DMSO, ou uma combinação de solventes adequados, a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica, opcionalmente na presença de um aditivo como KF ou um sal de prata. Opcionalmente, o composto de fórmula (11) pode estar presente na reação como um sal de ácido, como um HCl, HBr ou um sal de TFA, opcionalmente na presença de uma base terciária, como TEA ou DIPEA. O grupo de saída LG no composto de fórmula (10) pode ser um halogênio, tal como F, Cl ou Br; um grupo alcoxila como OMe; um grupo arilóxi como pentafluorofenóxi; um grupo sulfenila como SMe, um grupo sulfinila como SOMe, um grupo sulfonila como SO2Me, um grupo sulfonilóxi como OTs, OMs, ONs ou OTf; ou um grupo de saída gerado pela reação de um grupo hidroxila com um reagente de acoplamento de peptídeo tal como BOP, PyBOP ou HATU.

[065] Alternativamente, na variante do processo (A), o composto de fórmula (10) pode ser reagido com o composto de fórmula (11) sob condições de acoplamento catalisado por metal de transição. A reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada com o uso do composto de fórmula (11) na presença de uma base inorgânica, tal como NaO^tBu, KO^tBu, K_3PO_4, K_2CO_3 ou Cs_2CO_3, em um solvente adequado, como 1,4-dioxano, THF, DME ou tolueno, ou uma combinação de solventes adequados, na presença de uma quantidade subestequiométrica de um catalisador de metal de transição, como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ou $Pd(PPh_3)_4$, opcionalmente na presença de uma quantidade

subestequiométrica de um ligante de fosfina, como PPh_3, PBu_3, P^tBu_3, XPhos, Xantphos ou BINAP, a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, com o uso de aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica. O grupo de saída LG no composto de fórmula (10) pode ser um halogênio, como Cl, Br ou I, ou um grupo sulfonilóxi, como OTs, OMs, ONs ou OTf.

[066] Os compostos de fórmula (10) podem ser preparados pela reação mostrada no Esquema 1 abaixo:



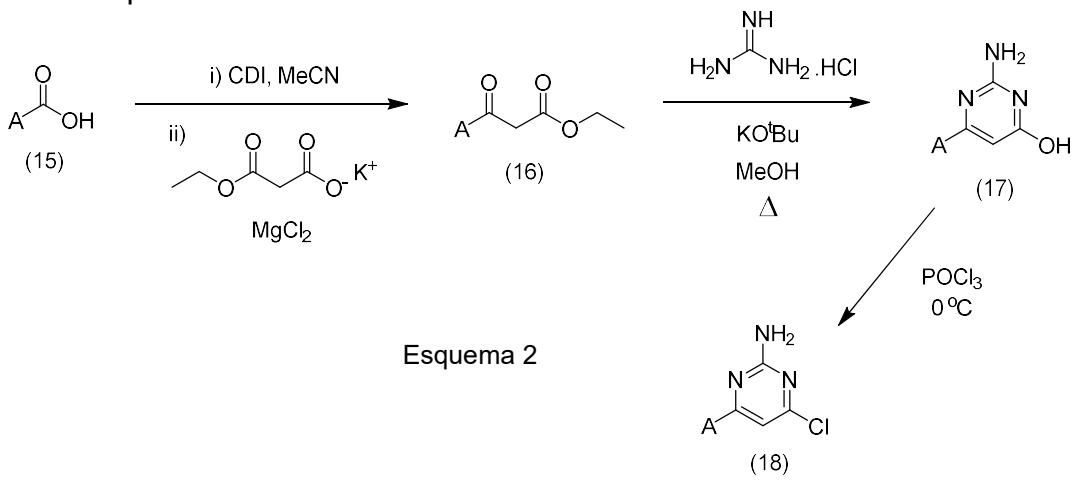
Esquema 1

Scheme

[067] Assim, um composto de fórmula (14), em que X é conforme definido na fórmula (1) acima, e LG e LG^1 podem ser iguais ou diferentes e representam grupos de saída adequados, podem reagir com um composto de fórmula (13), em que A é conforme definido na fórmula (1) acima, e M, que pode estar presente ou ausente, representa um composto adequadamente substituído metálico ou não metálico, sob condições de acoplamento catalisado por metal de transição ou sob condições de SNAr para formar um composto de fórmula (10). A reação de acoplamento catalisada por metal de transição ou a reação de SNAr é tipicamente realizada conforme descrito abaixo na variante do processo (B), e os compostos de fórmula (13) e fórmula (14) podem estar comercialmente disponíveis ou facilmente preparados por métodos padrão relatados na literatura publicada a partir de materiais de partida simples conhecidos do elemento versado na técnica. Ocasionalmente, devido à sua

instabilidade, pode ser necessário gerar compostos de fórmula (13), onde M está presente, *no local* a baixas temperaturas, por exemplo, entre cerca de -78 °C e a temperatura ambiente, e reagir ainda mais em uma reação de acoplamento catalisada por metal de transição, sem seu isolamento prévio. Os detalhes de tais métodos são conhecidos na literatura publicada, por exemplo, conforme relatado por Oberli e Buchwald em Org. Lett., 2012, vol. 14, No. 17, p 4606.

[068] Alternativamente, os compostos de fórmula (10), em que X representa N e LG representa Cl, podem ser tipicamente preparados pela sequência de reações mostrada no Esquema 2 abaixo:



Esquema 2

[069] Assim, um ácido carboxílico de fórmula (15) pode ser homologado para o beta-ceto éster correspondente (16), primeiro ativando-o por meio de uma série de métodos padrão conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, por reação com CDI em um solvente adequado, tal como MeCN e, em seguida, reagindo com um derivado de ácido malônico, como 3-etóxi-3-oxopropanoato de potássio, na presença de um ácido de Lewis, como $MgCl_2$. Uma vez formado, o beta-cetoéster (16) pode ser ciclizado para o análogo de amino-hidroxipirimidina (17) por reação com guanidina, ou um sal de guanidina apropriado, na presença de uma base adequada, como KO^tBu em um solvente adequado, como MeOH. O análogo de amino-hidroxipirimidina (17) assim formado pode então ser reagido com $POCl_3$ na presença ou ausência de um solvente adequado para formar um composto de fórmula (18). Os compostos de

fórmula (15) podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados por métodos padrão relatados na literatura publicada a partir de materiais de partida simples conhecidos do elemento versado na técnica.

[070] Os compostos de fórmula (11) podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados por métodos padrão relatados na literatura publicada a partir de materiais de partida simples conhecidos do elemento versado na técnica.

[071] Na variante do processo (B), o composto de fórmula (12) pode reagir com o composto de fórmula (13) sob condições de acoplamento catalisado por metal de transição. A reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada com o uso do composto de fórmula (13) em que M está presente. Por exemplo, quando M representa um ácido borônico -$B(OH)_2$, ou um éster borônico, como -$B(OMe)_2$, -$B(OiPr)_2$ ou Bpin, ou um trialquilborato de lítio, como -$B(OiPr)_3Li$, então a reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada na presença de uma base inorgânica, como $NaHCO_3$, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 ou K_3PO_4, em um solvente adequado, como H_2O, MeCN, 1,4-dioxano, THF, Et_2O, DME, EtOH, IPA, DMF, NMP ou tolueno, ou uma combinação de solventes adequados, na presença de uma quantidade subestequiométrica de um catalisador de metal de transição, como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, ou um pré-catalisador de metal de transição, como XPhos Pd G2, opcionalmente na presença de uma quantidade subestequiométrica de um ligante de fosfina, como PPh_3, P^tBu_3, PCy_3 ou XPhos, a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica. O grupo de saída LG no composto de fórmula (12) pode ser um halogênio, como Cl, Br ou I, ou um grupo sulfonilóxi, como OTs,

OMs ou OTf.

[072] Alternativamente, quando M representa um sal trifluoroborato BF_3^-, então a reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada na presença de uma base inorgânica, como Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 or K_3PO_4, em um solvente adequado, como H_2O, MeCN, 1,4-dioxano, THF, MeOH ou EtOH, ou uma combinação de solventes adequados, na presença de uma quantidade subestequiométrica de um catalisador de metal de transição, como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, opcionalmente na presença de uma quantidade subestequiométrica de um ligante de fosfina, como PPh_3, PCy_3 ou RuPhos a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente e cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica. O grupo de saída LG no composto de fórmula (12) pode ser um halogênio, como Cl, Br ou I.

[073] Alternativamente, quando M representa um grupo de trialquilestanho, como $SnMe_3$ ou $SnBu_3$, então a reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada em um solvente adequado, tal como 1,4-dioxano, THF, DMF ou tolueno, ou uma combinação de solventes adequados, na presença de uma quantidade subestequiométrica de um metal de transição catalisador, como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ou $Pd(PPh_3)_4$, opcionalmente na presença de uma base inorgânica, como K_2CO_3 ou CsF, opcionalmente na presença de um aditivo como LiCl, CuI, Bu_4NBr ou Et_4NCl, a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica. O grupo de saída LG no composto de fórmula (12) pode ser um halogênio, como Cl, Br ou I.

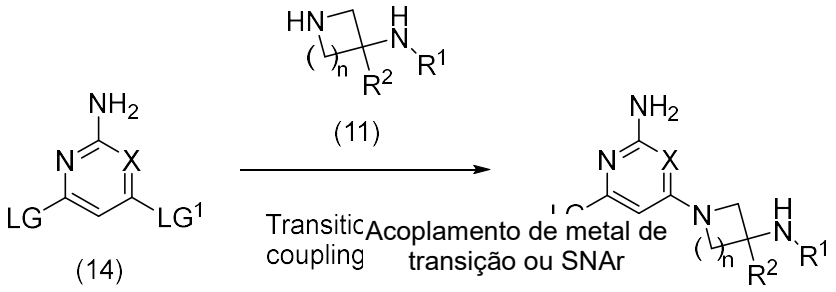
[074] Alternativamente, quando M está ausente, então a reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada na presença de uma base inorgânica, como NaOtBu, KOtBu, K_3PO_4, K_2CO_3 ou Cs_2CO_3, em um solvente adequado, como 1,4-dioxano, THF, DME ou tolueno, ou uma combinação de solventes adequados, na presença de uma quantidade subestequiométrica de um catalisador de metal de transição, como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ou $Pd(PPh_3)_4$, opcionalmente na presença de uma quantidade subestequiométrica de um ligante de fosfina, como PPh_3, PBu_3, $PtBu_3$, XPhos, Xantphos ou BINAP, a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica . O grupo de saída LG no composto de fórmula (12) pode ser um halogênio, como Cl, Br ou I, ou um grupo sulfoniloxi, como OTs, OMs, ONs ou OTf.

[075] Alternativamente, quando M está ausente, então a reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada na presença de uma base inorgânica, como K_3PO_4, K_2CO_3 ou Cs_2CO_3, em um solvente adequado, como 1,4-dioxano, DMF, DMSO ou tolueno, ou uma combinação de solventes adequados, na presença de uma quantidade subestequiométrica de um catalisador de metal de transição, como CuI, opcionalmente na presença de um quantidade subestequiométrica de uma amina, como (S)-prolina ou *trans*-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica. O grupo de saída LG no composto de fórmula (12) pode ser um halogênio, como Cl, Br ou I.

[076] Alternativamente, quando M está ausente, então a reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada na presença de uma base orgânica, como nBu_4OAc, em um solvente adequado, como 1,4-dioxano, na presença de uma quantidade subestequiométrica de um pré-catalisador de metal de transição, como XPhos Pd G2, opcionalmente na presença de uma quantidade subestequiométrica de um ligante de fosfina tal como XPhos, a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica. O grupo de saída LG no composto de fórmula (12) pode ser um halogênio, como Cl.

[077] Alternativamente, na variante do processo (B), o composto de fórmula (12) pode ser reagido com o composto de fórmula (13) sob condições de SNAr. A reação SNAr é tipicamente realizada com o uso do composto de fórmula (13) em que M está ausente, na presença de uma base de amina terciária, como TEA ou DIPEA ou uma base inorgânica, como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOtBu, ou NaH em um solvente adequado, como THF, DMF, H_2O, DMSO ou NMP, ou uma combinação de solventes adequados, a uma temperatura entre cerca da temperatura ambiente a cerca de 200 °C, usando aquecimento convencional ou opcionalmente por aquecimento com irradiação de micro-ondas, em um recipiente aberto ou opcionalmente em um recipiente selado, opcionalmente a uma pressão maior do que a pressão atmosférica. O grupo de saída LG no composto de fórmula (12) pode ser um halogênio, tal como F, Cl ou Br; um grupo alcoxila como OMe; um grupo arilóxi como pentafluorofenóxi; um grupo sulfenila, como SMe, um grupo sulfinila, como SOMe, um grupo sulfonila, como SO_2Me, ou um grupo sulfonilóxi, como OTs, OMs, ONs ou OTf.

[078] O composto de fórmula (12) pode ser preparado pela sequência de reações mostrada no Esquema 3 abaixo:



Esquema 3

Sch

[079] Assim, um composto de fórmula (14), em que X é conforme definido na fórmula (1) acima, e LG e LG1 podem ser iguais ou diferentes e representam grupos de saída adequados, pode ser reagido com um composto de fórmula (11), em que R^1, R^2 e n são conforme definidos na fórmula (1) acima, sob condições de SNAr ou sob condições de acoplamento catalisado por metal de transição para formar um composto de fórmula (12). A reação de SNAr ou a reação de acoplamento catalisada por metal de transição é tipicamente realizada como descrito acima na variante do processo (A).

[080] Na variante do processo (C), um composto da fórmula (1) pode ser convertido em outro composto da fórmula (1) por métodos bem conhecidos do elemento versado na técnica. Exemplos de procedimentos sintéticos para converter um grupo funcional em outro grupo funcional são apresentados em textos padrão, como *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th Edition, Michael B. Smith, John Wiley, 2013, (ISBN: 978-0-470-46259-1), *Organic Syntheses,* Online Edition, www.orgsyn.org, (ISSN 2333-3553) and *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2).

[081] Em muitas das reações descritas acima, pode ser necessário proteger um ou mais grupos para evitar que a reação ocorra em um local indesejável na molécula. Exemplos de grupos de proteção e métodos de proteção e desproteção de

grupos funcionais podem ser encontrados em *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,* Quinta Edição, Editor: Peter G. M. Wuts, John Wiley, 2014, (ISBN: 9781118057483). Em particular, um grupo de proteção útil para a manipulação de compostos de fórmula (10) ou fórmula (12) inclui o grupo 2,5-dimetil-1*H*-pirrol; grupos de proteção úteis para a manipulação de compostos de fórmula (11) ou fórmula (12) incluem BOC e CBZ; e grupos de proteção úteis para a manipulação de compostos de fórmula (13) incluem SEM e THP.

[082] Os compostos feitos pelos métodos anteriores podem ser isolados e purificados por qualquer um de uma variedade de métodos bem conhecidos pelos versados na técnica e exemplos de tais métodos incluem recristalização e técnicas cromatográficas, tais como cromatografia em coluna (por exemplo, cromatografia flash), HPLC e SFC.

Formulações Farmacêuticas

[083] Embora seja possível que o composto ativo seja administrado sozinho, é preferível apresentá-lo como uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação).

[084] Consequentemente, em outra modalidade da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto da fórmula (1) como definido acima juntamente com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[085] A composição pode ser uma composição de comprimido.

[086] A composição pode ser uma composição em cápsula.

[087] O(s) excipiente(s) farmaceuticamente aceitável(is) podem ser selecionados a partir de, por exemplo, veículos (por exemplo, um veículo sólido, líquido ou semissólido), adjuvantes, diluentes (por exemplo, diluentes sólidos, como cargas ou agentes de volume; e diluentes líquidos, como solventes e cossolventes), agentes de granulação, ligantes, auxiliares de fluxo, agentes de revestimento, agentes

de controle de liberação (por exemplo, polímeros ou ceras retardantes ou desacelerantes de liberação), agentes ligantes, desintegrantes, agentes tamponantes, lubrificantes, conservantes, agentes antifúngicos e antibacterianos, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes de ajuste de tonicidade, agentes espessantes, agentes aromatizantes, adoçantes, pigmentos, plastificantes, agentes mascaradores de sabor, estabilizadores ou quaisquer outros excipientes convencionalmente usados em composições farmacêuticas.

[088] O termo “farmaceuticamente aceitável”, tal como usado na presente invenção, significa compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do bom julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de um sujeito (por exemplo, um sujeito humano) sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional a uma relação risco/benefício razoável. Cada excipiente também deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação.

[089] As composições farmacêuticas contendo compostos da fórmula (1) podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas, ver, por exemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EUA.

[090] As composições farmacêuticas podem estar em qualquer forma adequada para administração oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabrônquica, sublingual, oftálmica, ótica, retal, intravaginal ou transdérmica.

[091] As formas de dosagem farmacêutica adequadas para administração oral incluem comprimidos (revestidos ou não revestidos), cápsulas (casca dura ou mole), comprimidos ovais (caplets), pílulas, pastilhas, xaropes, soluções, pós, grânulos, elixires e suspensões, comprimidos sublinguais, cápsulas amiláceas ou adesivos, como emplastros bucais.

[092] As composições de comprimidos podem conter uma dosagem unitária de composto ativo juntamente com um diluente ou veículo inerte, tal como um açúcar

ou álcool de açúcar, por exemplo; lactose, sacarose, sorbitol ou manitol; e/ou um diluente não derivado de açúcar, como carbonato de sódio, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, ou uma celulose ou um derivado do mesmo, como celulose microcristalina (MCC), metil celulose, etil celulose, hidroxipropil metil celulose e amidos, como amido de milho. Os comprimidos também podem conter ingredientes padrão como agentes de ligação e granulação, como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por exemplo, polímeros reticulados expansíveis, como carboximetilcelulose reticulada), agentes lubrificantes (por exemplo, estearatos), conservantes (por exemplo, parabenos), antioxidantes (por exemplo, BHT), agentes tamponantes (por exemplo, tampões de fosfato ou citrato) e agentes efervescentes, tais como misturas de citrato/bicarbonato. Esses excipientes são bem conhecidos e não precisam ser discutidos em detalhes aqui.

[093] Os comprimidos podem ser projetados para liberar a fármaco em contato com os fluidos estomacais (comprimidos de liberação imediata) ou para liberação de forma controlada (comprimidos de liberação controlada) por um período de tempo prolongado ou com uma região específica do trato GI.

[094] As composições farmacêuticas compreendem tipicamente de aproximadamente 1% (p/p) a aproximadamente 95%, de preferência, % (p/p) de ingrediente ativo e de 99% (p/p) a 5% (p/p) de um excipiente farmaceuticamente aceitável (por exemplo, conforme definido acima) ou combinação de tais excipientes. De preferência, as composições compreendem de aproximadamente 20% (p/p) a aproximadamente 90% (p/p) de ingrediente ativo e de 80% (p/p) a 10% de um excipiente farmaceuticamente ou combinação de excipientes. As composições farmacêuticas compreendem de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, de preferência, de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, de ingrediente ativo. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser, por exemplo, na forma de dosagem unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios,

seringas pré-cheias, drágeas, pós, comprimidos ou cápsulas.

[095] Os comprimidos e cápsulas podem conter, por exemplo, 0 a 20% de desintegrantes, 0 a 5% de lubrificantes, 0 a 5% de auxiliares de fluxo e/ou 0 a 99% (p/p) de cargas/ou agentes de volume (dependendo da dose de fármaco). Eles também podem conter 0 a 10% (p/p) de ligantes de polímero, 0 a 5% (p/p) de antioxidantes, 0 a 5% (p/p) de pigmentos. Os comprimidos de liberação lenta, além disso, podem conter tipicamente 0 a 99% (p/p) de polímeros de controle de liberação (por exemplo, retardador) (dependendo da dose). Os revestimentos de filme do comprimido ou cápsula contêm tipicamente 0 a 10% (p/p) de polímeros, 0 a 3% (p/p) de pigmentos e/ou 0 a 2% (p/p) de plastificantes.

[096] As formulações parenterais normalmente contêm 0 a 20% (p/p) de tampões, 0 a 50% (p/p) de cossolventes e/ou 0 a 99% (p/p) de Água para Injeção (WFI) (dependendo da dose e se liofilizado). As formulações para depósitos intramusculares também podem conter 0 a 99% (p/p) de óleos.

[097] As formulações farmacêuticas podem ser apresentadas a um paciente em “embalagens para pacientes” contendo um curso completo de tratamento em uma única embalagem, geralmente uma embalagem tipo blister.

[098] Os compostos da fórmula (1) serão geralmente apresentados na forma de dosagem unitária e, como tal, irão conter tipicamente composto suficiente para fornecer um nível desejado de atividade biológica. Por exemplo, uma formulação pode conter de 1 nanograma a 2 gramas de ingrediente ativo, por exemplo, de 1 nanograma a 2 miligramas de ingrediente ativo. Dentro dessas faixas, subfaixas particulares de composto são 0,1 miligrama a 2 gramas de ingrediente ativo (mais geralmente de 10 miligramas a 1 grama, por exemplo, 50 miligramas a 500 miligramas), ou 1 microgramas a 20 miligramas (por exemplo, 1 microgramas a 10 miligramas, por exemplo, 0,1 miligrama a 2 miligramas de ingrediente ativo).

[099] Para composições orais, uma forma de dosagem unitária pode conter

de 1 miligrama a 2 gramas, mais tipicamente 10 miligramas a 1 grama, por exemplo, 50 miligramas a 1 grama, por exemplo, 100 miligramas a 1 grama, de composto ativo.

[0100] O composto ativo será administrado a um paciente com necessidade do mesmo (por exemplo, um paciente humano ou animal) em uma quantidade suficiente para atingir o efeito terapêutico desejado (quantidade eficaz). As quantidades precisas de composto administrado podem ser determinadas por um médico supervisor de acordo com procedimentos padrão.

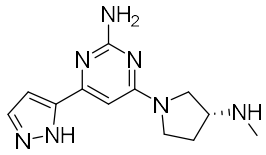
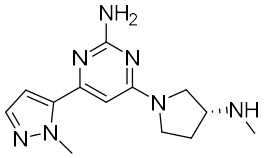
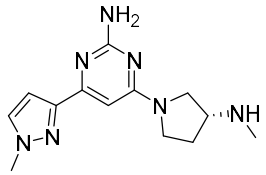
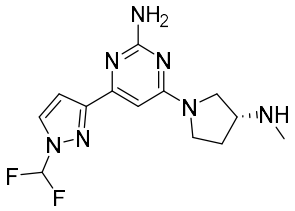
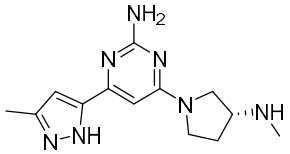
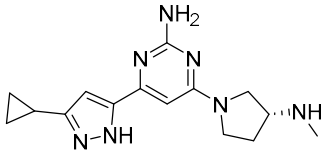
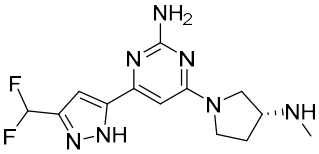
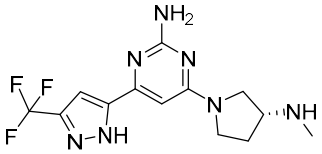
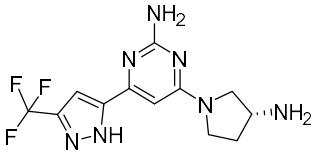
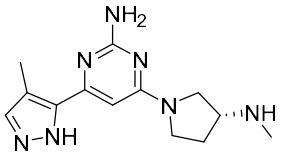
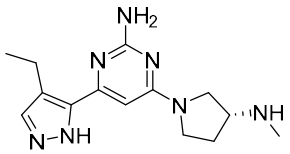
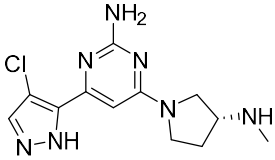
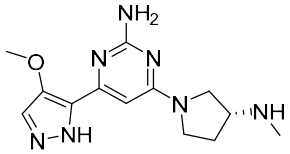
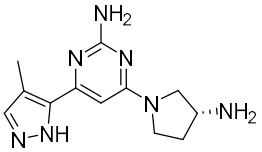
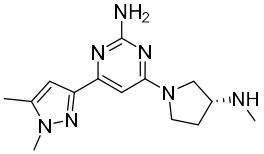
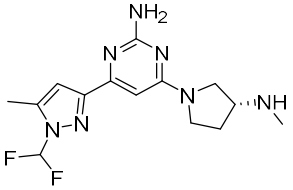
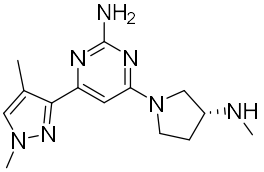
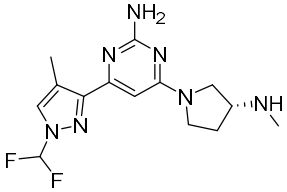
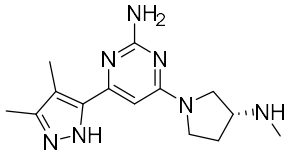
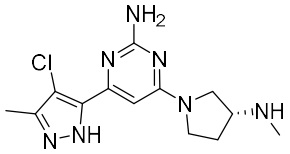
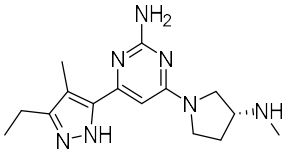
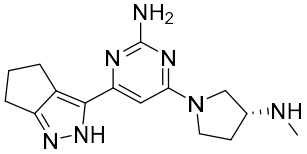
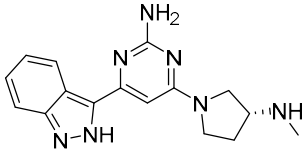
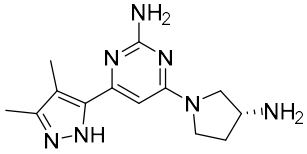
EXEMPLOS

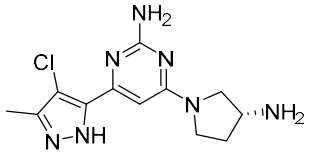
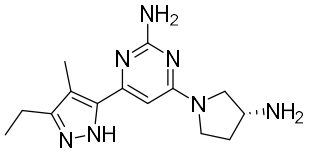
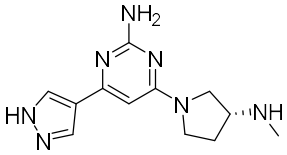
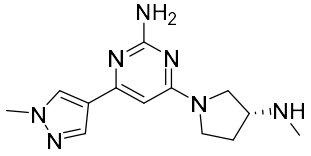
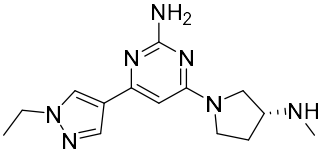
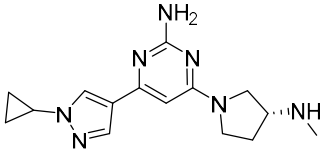
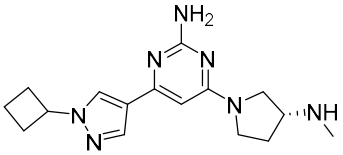
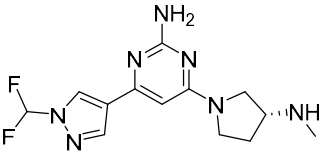
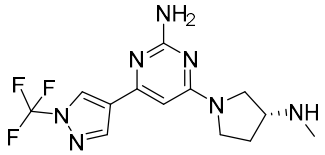
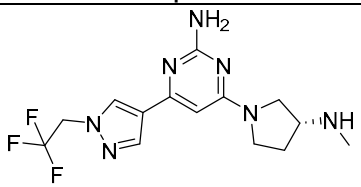
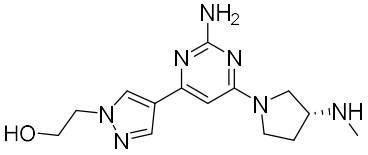
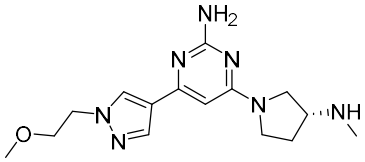
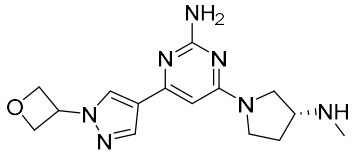
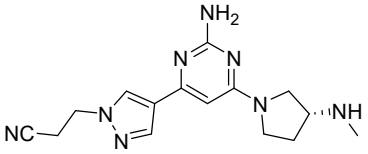
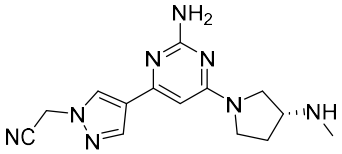
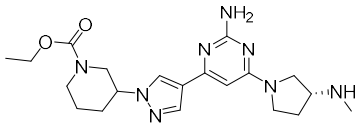
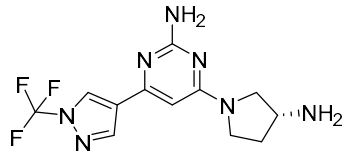
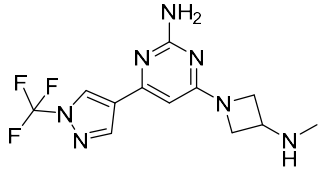
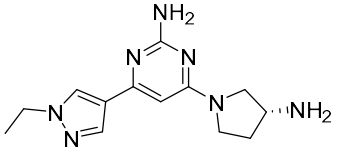
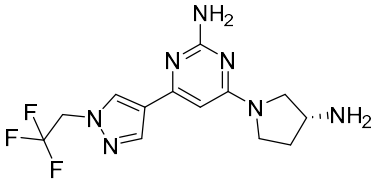
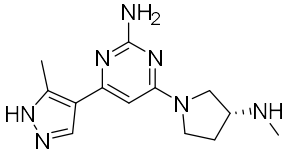
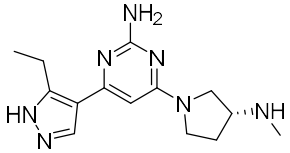
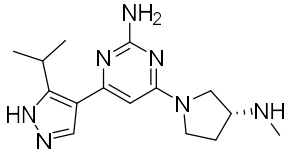
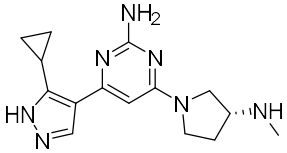
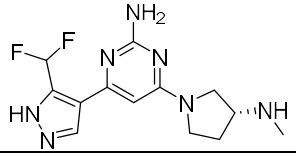
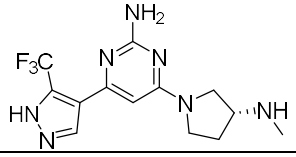
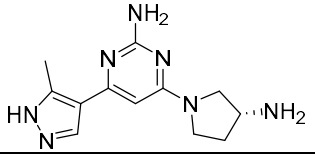
[0101] A invenção será agora ilustrada, mas não limitada, por referência às modalidades específicas descritas nos exemplos a seguir.

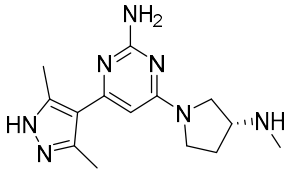
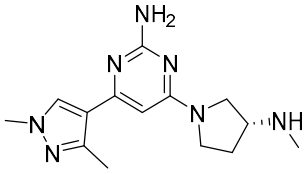
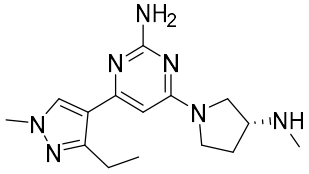
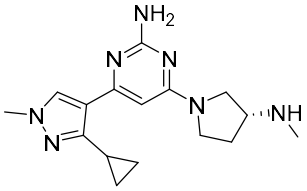
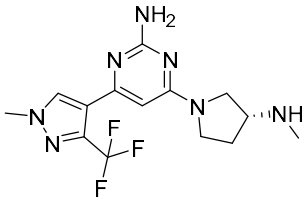
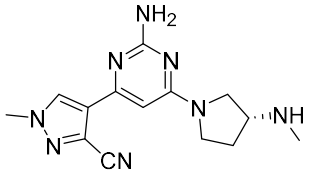
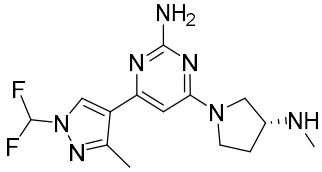
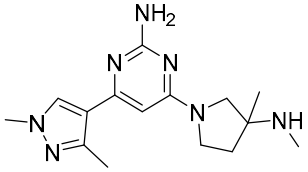
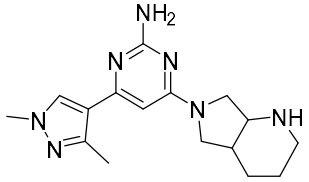
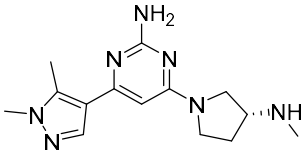
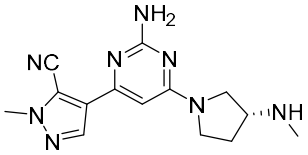
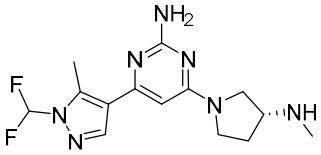
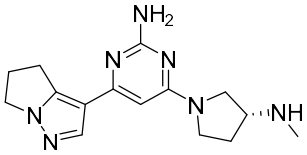
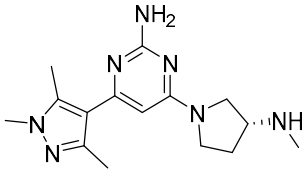
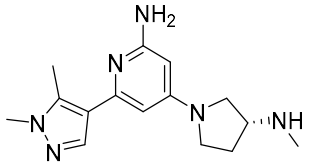
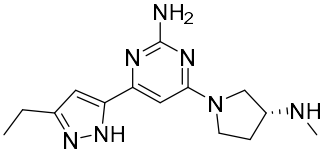
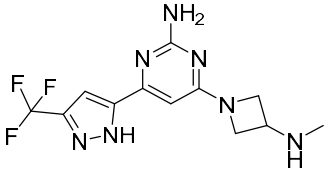
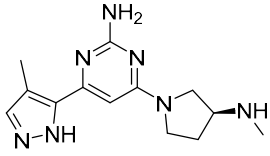
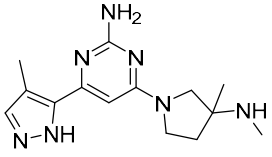
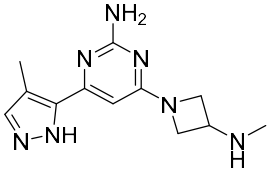
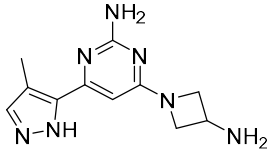
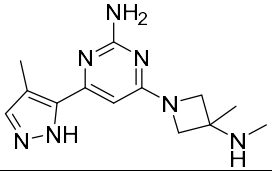
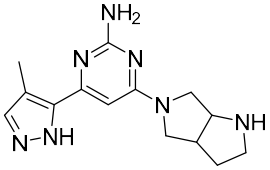
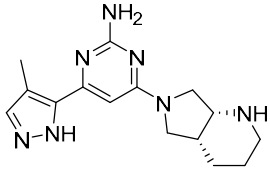
EXEMPLOS 1-1 A 18-1

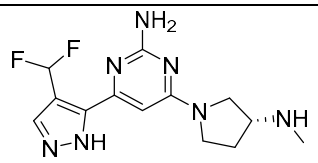
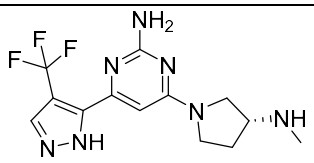
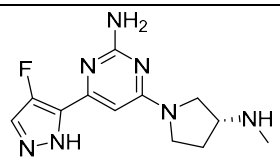
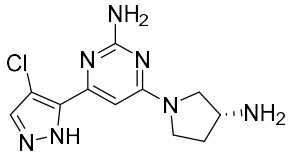
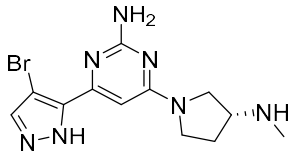
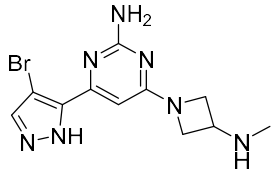
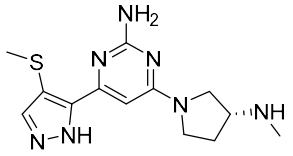
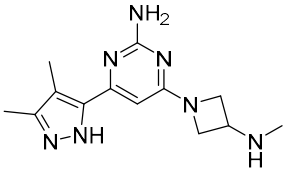
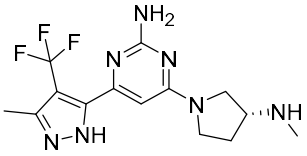
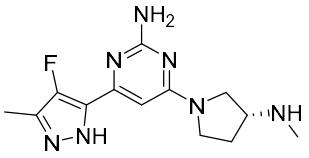
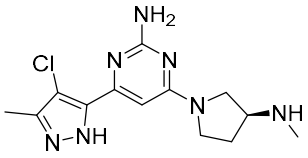
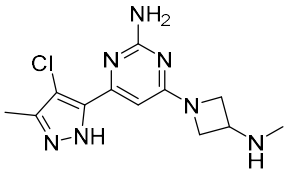
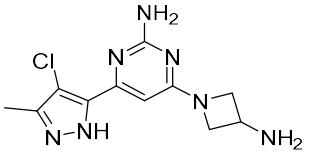
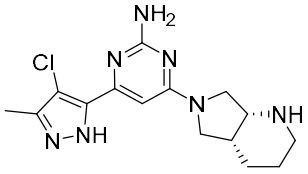
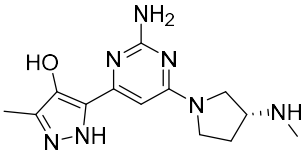
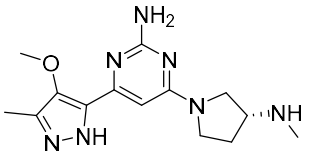
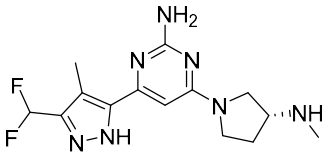
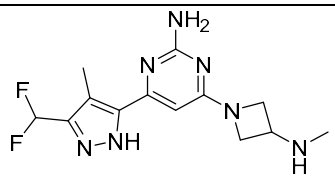
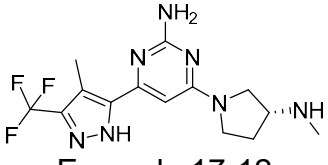
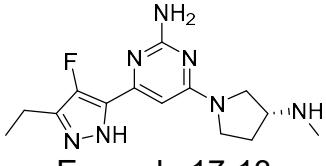
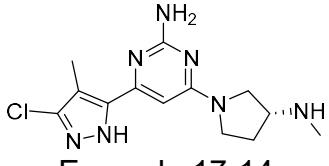
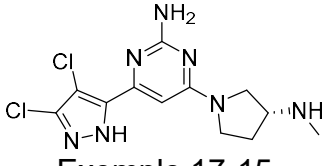
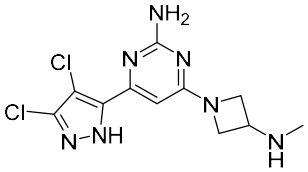
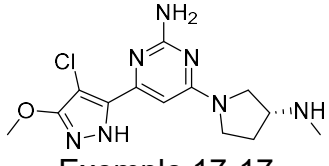
[0102] Os compostos dos Exemplos 1-1 a 18-1 mostrados na Tabela 1 abaixo foram preparados. Suas propriedades de NMR e LCMS e os métodos usados para prepará-los são apresentados na Tabela 3. Os materiais de partida para cada um dos Exemplos estão listados na Tabela 2.

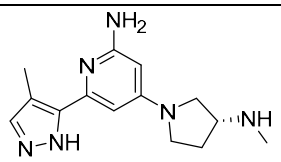
[0103] Tabela 1 - Exemplos de compostos

 Exemplo 1-1	 Exemplo 1-2	 Exemplo 2-1
 Exemplo 2-2	 Exemplo 3-1	 Exemplo 3-2
 Exemplo 3-3	 Exemplo 3-4	 Exemplo 3-5
 Exemplo 4-1	 Exemplo 4-2	 Exemplo 4-3
 Exemplo 4-4	 Exemplo 4-5	 Exemplo 5-1
 Exemplo 5-2	 Exemplo 6-1	 Exemplo 6-2
 Exemplo 7-1	 Exemplo 7-2	 Exemplo 7-3
 Exemplo 7-4	 Exemplo 7-5	 Exemplo 7-6

 Exemplo 7-7	 Exemplo 7-8	 Exemplo 8-1
 Exemplo 8-2	 Exemplo 8-3	 Exemplo 8-4
 Exemplo 8-5	 Exemplo 8-6	 Exemplo 8-7
 Exemplo 8-8	 Exemplo 8-9	 Exemplo 8-10
 Exemplo 8-11	 Exemplo 8-12	 Exemplo 8-13
 Exemplo 8-14	 Exemplo 8-15	 Exemplo 8-16
 Exemplo 8-17	 Exemplo 8-18	 Exemplo 9-1
 Exemplo 9-2	 Exemplo 9-3	 Exemplo 9-4
		

Exemplo 9-5	Exemplo 9-6	Exemplo 9-7
 Exemplo 10-1	 Exemplo 11-1	 Exemplo 11-2
 Exemplo 11-3	 Exemplo 11-4	 Exemplo 11-5
 Exemplo 11-6	 Exemplo 11-7	 Exemplo 11-8
 Exemplo 12-1	 Exemplo 12-2	 Exemplo 12-3
 Exemplo 12-4	 Exemplo 13-1	 Exemplo 14-1
 Exemplo 15-1	 Exemplo 15-2	 Exemplo 16-1
 Exemplo 16-2	 Exemplo 16-3	 Exemplo 16-4
		

Exemplo 16-5	Exemplo 16-6	Exemplo 16-7
 Exemplo 16-8	 Exemplo 16-9	 Exemplo 16-10
 Exemplo 16-11	 Exemplo 16-12	 Exemplo 16-13
 Exemplo 16-14	 Exemplo 17-1	 Exemplo 17-2
 Exemplo 17-3	 Exemplo 17-4	 Exemplo 17-5
 Exemplo 17-6	 Exemplo 17-7	 Exemplo 17-8
 Exemplo 17-9	 Exemplo 17-10	 Exemplo 17-11
 Exemplo 17-12	 Exemplo 17-13	 Exemplo 17-14
 Exemplo 17-15	 Exemplo 17-16	 Exemplo 17-17

 Exemplo 18-1		

Procedimentos gerais

[0104] Quando nenhuma das rotas preparativas é incluída, o intermediário relevante está disponível comercialmente. Reagentes comerciais foram utilizados sem purificação adicional. A temperatura ambiente (rt) se refere a aproximadamente 20 a 27 °C. Os espectros de ^{1}H NMR foram registrados a 400 MHz em um instrumento de Bruker ou Jeol. Os valores de deslocamento químico são expressos em partes por milhão (ppm), isto é, valores (δ). As seguintes abreviaturas são usadas para a multiplicidade dos sinais de NMR: s = singleto, br = largo, d = dupleto, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, td = tripleto de dupletos, tt = tripleto de tripletos, qd = quarteto de dupletos, ddd = dupleto de dupleto de dupletos, ddt = dupleto de dupleto de tripletos, m = multipleto. As constantes de acoplamento são listadas como valores *J*, medidos em Hz. Os resultados de NMR e espectroscopia de massa foram corrigidos para contabilizar os picos de fundo. Cromatografia se refere à cromatografia em coluna realizada usando gel de sílica de malha de 60 a 120 e executada sob pressão de nitrogênio (cromatografia flash). A cromatografia em coluna realizada usando 'sílica básica' se refere ao uso de sílica gel Biotage® KP-NH. A cromatografia em coluna realizada sob condições de fase reversa usando 'sílica de C18' se refere ao uso de sílica gel Biotage® KP-C18. TLC para monitorar reações se refere a TLC executado usando a fase móvel especificada e o gel de sílica F254 como uma fase estacionária da Merck. As reações mediadas por micro-ondas foram realizadas em reatores de micro-ondas Biotage Initiator ou CEM Discover.

Análise de LCMS

[0105] A análise de LCMS de compostos foi realizada sob condições de

eletrospray com o uso dos instrumentos e métodos fornecidos nas tabelas abaixo:

Sistema	Nome do Instrumento	Detector LC	Detector de Massa
1	Waters Acquity Classe H	Matriz de Foto Diodo	Detector SQ
2	Shimadzu Nexera	Matriz de Foto Diodo	LCMS-2020
3	Agilent 1290 RRLC	Matriz de Foto Diodo	Agilent 6120
4	Hewlett Packard HP 1100	G1315A DAD	Micromass ZQ
5	LC Agilent 1260 Infinity	Matriz de Foto Diodo	Agilent 6120B

Nome do Método	Sistema Solvente	Coluna usada	Gradiente	Faixa de UV	Faixa de massa	Temp. da coluna °C	Vazão ml/min
A	(A) acetato de amônio 5 mM + ácido fórmico 0,1% em água (B) ácido fórmico 0,1% em acetonitrila	BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 µm ou equivalente	95:5 em 0,01 min até 0,40 min, 65:35 em 0,80 min, 45:55 em 1,20 min, 0:100 em 2,50 min até 3,30 min, 95:5 em 3,31 min até 4,00 min	200 a 400 nm	100 a 1200 amu	Ambiente	0,55
B	(A) acetato de amônio 2 mM + ácido fórmico 0,1% em água (B) ácido fórmico 0,1% em acetonitrila	BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 µm ou equivalente	98:2 em 0,01 min até 0,30 min, 50:50 em 0,60 min, 25:75 em 1,10 min,	200 a 400 nm	100 a 1200 amu	Ambiente	0,55

Nome do Método	Sistema Solvente	Coluna usada	Gradiente	Faixa de UV	Faixa de massa	Temp. da coluna °C	Vazão ml/min
			0:100 em 2,00 min até 2,70 min, 98:2 em 2,71 min até 3,00 min				
C	(A) acetato de amônio 20 mM em água (B) metanol	X-Bridge C18 4,6 x 150 mm, 5 µm ou equivalente	100:0 a 0,01 min, 50:50 a 7,00 min, 0:100 a 9,00 min até 11,00 min, 100:0 a 11,01 min até 12,00 min	200 a 400 nm	60 a 1000 amu	Ambiente	1,00
D	(A) amônia 0,1% em água (B) amônia 0,1% em acetonitrila	X-Bridge C18 4,6 x 50 mm, 3,5 µm ou equivalente	95:5 em 0,01 min, 10:90 em 5,00 min, 5:95 em 5,80 min até 7,20 min, 95:5 em 7,21 min até 10,00 min	200 a 400 nm	60 a 1000 amu	Ambiente	1,00
E	(A) bicarbonato de amônio 5 mM em água (B) acetonitrila	X-Bridge C18 4,6 x 50 mm, 3,5 µm ou equivalente	95:5 a 0,01 min, 10:90 a 5,0 min e 5:95 a 5,80 min até 7,20 min, 95: 5 a 7,21	200 a 400 nm	60 a 1000 amu	Ambiente	1,00

Nome do Método	Sistema Solvente	Coluna usada	Gradiente	Faixa de UV	Faixa de massa	Temp. da coluna °C	Vazão ml/min
			min até 10,0 min				
F	(A) 2,5 l de água + 2,5 ml de solução de amônia 28% em água (B) 2,5 l de acetonitrila + 135 ml de água + 2,5 ml de solução de amônia a 28% em água	Gemini-NX C-18, 2,0 x 30 mm, 3 µm	98:2 em 0,00 min até 0,10 min, 5:95 em 2,50 min até 3,50 min	230 a 400 nm	130 a 800 amu	45	1,50
G	(A) 2,5 L de água + 2,5 mL de solução de amônia 28% em água B) 2,5 l de acetonitrila + 135 ml de água + 2,5 ml de solução de amônia a 28% em água	Gemini-NX C-18, 2,0 x 30 mm, 3 µm	98:2 em 0,00 min até 0,10 min, 5:95 em 8,40 min até 10,00 min	230 a 400 nm	130 a 800 amu	45	1,50
H	(A) 2,5 l de água + 2,5 ml de solução de amônia 28% em água (B) 2,5 l de acetonitrila + 130 ml de água + 2,5 ml de solução de amônia a 28% em água	Gemini-NX C-18, 2,0 x 30 mm, 3 µm	95:5 em 0,00 min, 5:95 em 2,00 min até 2,50 min, 95:5 em 2,60 min até 3,0 min	190 a 400 nm	150 a 800 amu	40	1,50

Nome do Método	Sistema Solvente	Coluna usada	Gradiente	Faixa de UV	Faixa de massa	Temp. da coluna °C	Vazão ml/min
I	(A) acetato de amônio 5mM e ácido fórmico 0,1% em água (B) ácido fórmico 0,1% em acetonitrila	BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 µm ou equivalente	98:2 em 0,01 min até 0,5 min, 10:90 em 5,0 min, 5:95 em 6,0 min até 7,0 min, 98:2 em 7,01 min até 8,0 min	200 a 400nm	60 a 1000 amu	Ambiente	0,45
J	(A) acetato de amônio 20 mM em água (B) Metanol	X-Bridge C18 4,6 x 150 mm, 5 µm ou equivalente	90:10 a 0,01 min, 10:90 a 5,00 min, 0:100 a 7,00 min até 11,00 min, 90:10 a 11,01 min até 12,00 min	200 a 400 nm	60 a 1000 amu	Ambiente	1,00
K	(A) ácido trifluoroacético 0,1% em água (B) acetonitrila 100%	YMC Triart C18 (4,6 x 150 mm), 5 µm ou equivalente	95:5 em 0,01 min, 50:50 em 5,0 min, 10:90 em 8,0 min, 0:100 em 10,0 min até 11,0 min, 95:5 em 11,01 min até	200 a 400 nm	100 a 1200 amu	Ambiente	1,00

Nome do Método	Sistema Solvente	Coluna usada	Gradiente	Faixa de UV	Faixa de massa	Temp. da coluna °C	Vazão ml/min
			12,0 min				

[0106] Os dados de LCMS na seção experimental e nas Tabelas 2 e 3 são fornecidos no formato: (Sistema de instrumento, Método): Íon massa, tempo de retenção, comprimento de onda de detecção de UV.

Purificação de Composto

[0107] A purificação final dos compostos foi realizada por HPLC de fase reversa preparativa, HPLC quiral ou SFC quiral com o uso dos instrumentos e métodos detalhados abaixo, onde os dados são fornecidos no seguinte formato: Técnica de purificação: [fase (descrição da coluna, comprimento da coluna × diâmetro interno, tamanho de partícula), vazão do solvente, gradiente - dado como % da fase móvel B na fase móvel A (ao longo do tempo), fase móvel (A), fase móvel (B)]

Purificação de HPLC preparativa:

Sistema binário Shimadzu LC-20AP com detector de UV SPD-20A

Sistema de HPLC semi-preparativo Gilson com bomba 321, manipulador de líquidos GX-271 e Gilson 171 DAD controlado com software Gilson Trilution

Purificação por HPLC quiral:

Sistema binário Shimadzu LC-20AP com detector de UV SPD-20A

Purificação por SFC quiral:

Waters SFC 200

Método de purificação A

[0108] HPLC de preparação: [Fase reversa (X-BRIDGE C-18, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente 0% a 50% (ao longo de 18 min), 100% (ao longo de 2 min), 100% a 0% (ao longo de 3 min), fase móvel (A): bicarbonato de amônio 5 mM + amônia 0,1% em água, (B): acetonitrila:metanol (50: 50)].

Método de Purificação B

[0109] HPLC de preparação: [Fase reversa (X-BRIDGE C-18, 150 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente 0% a 15% (ao longo de 21 min), 15% a 15% (ao longo de 3 min), 100% (ao longo de 2 min), 100% a 0% (ao longo de 2 min), fase móvel (A): bicarbonato de amônio 5 mM + amônia 0,1% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação C

[0110] HPLC de preparação: [Fase reversa (Gemini-NX C-18, 100 × 30 mm, 5 µm), 30 ml/min, gradiente 40% a 60% (ao longo de 8,7 min), 60% (ao longo de 0,5 min), 60% a 100% (ao longo de 0,2 min), 100% (ao longo de 1 min), 100% a 40% (ao longo de 0,2 min), 40% (ao longo de 0,9 min), fase móvel (A): 2,5 l de água + 5 ml de solução de amônia a 28% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação D

[0111] HPLC de preparação: [Fase reversa (X-BRIDGE C-18, 250 × 50 mm, 5 µm), 65 ml/min, gradiente 0% a 25% (ao longo de 30 min), 25% a 25% (ao longo de 1 min), 100% (ao longo de 2 min), 100% a 0% (ao longo de 5 min), fase móvel (A): bicarbonato de amônio 5 mM + amônia 0,1% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação E

[0112] HPLC de preparação: [Fase reversa (Gemini-NX C-18, 100 × 30 mm, 5 µm), 30 ml/min, gradiente 60% a 100% (ao longo de 8,7 min), 100% (ao longo de 1,7 min), 100% a 60% (ao longo de 0,2 min), 60% (ao longo de 0,9 min), fase móvel (A): 2,5 l de água + 5 ml de solução de amônia a 28% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação F

[0113] HPLC de preparação: [Fase reversa (Kromasil eternity C-18, 250 × 21,2 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente 7% a 20% (ao longo de 27 min), 100% (ao longo de 2 min), 100% a 7% (ao longo de 3 min), fase móvel (A): ácido trifluoroacético 0,1% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação G

[0114] HPLC de preparação: [Fase reversa (X-BRIDGE C-8, 150 × 19 mm, 5

µm), 16 mlL/min, gradiente 0% a 25% (ao longo de 20 min), 25% a 25% (ao longo de 3 min), 100% (ao longo de 2 min), 100% a 0% (ao longo de 5 min), fase móvel (A): bicarbonato de amônio 5 mM + amônia 0,1% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação H

[0115] HPLC de preparação: [Fase reversa (Gemini-NX C-18, 100 × 30 mm, 5 µm), 30 ml/min, gradiente 40% a 70 % (ao longo de 8,7 min), 70 % (ao longo de 0,5 min), 70 % a 100% (ao longo de 0,2 min), 100% (ao longo de 1 min), 100% a 40% (ao longo de 0,2 min), 40% (ao longo de 0,9 min), fase móvel (A): 2,5 l de água + 5 ml de solução de amônia a 28% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação I

[0116] HPLC de preparação: [Fase reversa (Gemini-NX C-18, 100 × 30 mm, 5 µm), 30 ml/min, gradiente 5 % a 95 % (ao longo de 8,7 min), 95 % (ao longo de 0,5 min), 95 % a 100% (ao longo de 0,2 min), 100% (ao longo de 1 min), 100% a 5 % (ao longo de 0,2 min), 5 % (ao longo de 0,9 min), fase móvel (A): 2,5 l de água + 5 ml de solução de amônia a 28% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação J

[0117] HPLC de preparação: [Fase reversa (Gemini-NX C-18, 100 × 30 mm, 5 µm), 30 ml/min, gradiente 5 % a 35 % (ao longo de 8,7 min), 35 % (ao longo de 0,5 min), 35 % a 100% (ao longo de 0,2 min), 100% (ao longo de 1 min), 100% a 5 % (ao longo de 0,2 min), 5 % (ao longo de 0,9 min), fase móvel (A): 2,5 l de água + 5 ml de solução de amônia a 28% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação K

[0118] HPLC de preparação: [Fase reversa (Gemini-NX C-18, 100 × 30 mm, 5 µm), 30 ml/min, gradiente 60% a 100% (ao longo de 8,7 min), 100% (ao longo de 1,7 min), 100% a 60% (ao longo de 0,2 min), 60% (ao longo de 0,9 min), fase móvel (A): 2,5 l de água + 5 ml de solução de amônia a 28% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação L

[0119] HPLC de preparação: [Fase reversa (X-BRIDGE C-18, 250 × 19 mm, 5 µm), 10 ml/min, gradiente 0% a 20% (ao longo de 30 min), 20% a 20% (ao longo de 9 min), 100% (ao longo de 3 min), 100% a 0% (ao longo de 8 min), fase móvel (A): bicarbonato de amônio 5 mM + amônia 0,1% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação M

[0120] HPLC de preparação: [Fase reversa (X-BRIDGE C-18, 150 × 19 mm, 5 µm), 13 ml/min, gradiente 0% a 35% (ao longo de 18 min), 100% (ao longo de 3 min), 100% a 0% (ao longo de 4 min), fase móvel (A): bicarbonato de amônio 5 mM + amônia 0,1% em água, (B): acetonitrila 100%].

Método de Purificação N

[0121] HPLC quiral: [Fase normal (CHIRALPAK IG, 250 × 21 mm, 5 µm), 18 ml/min, isocrático (A: B) 70: 30 (ao longo de 40 min), fase móvel (A): dietilamina 0,1% em hexano, (B): 0,1% de dietilamina em isopropanol: metanol (50: 50)].

Método de Purificação O

[0122] HPLC de preparação: [Fase reversa (X-BRIDGE C-18, 150 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente 10% - 35% (ao longo de 20 min), 35% (ao longo de 3 min), 100% (ao longo de 2 min), 100% - 10% (ao longo de 3 min), fase móvel (A): bicarbonato de amônio 5 mM + amônia 0,1% em água, (B): acetonitrila:metanol (1: 1)].

Método de Purificação P

[0123] SFC: [(CHIRALPAK IC, 250 × 21 mm, 5 µm), 80 ml/min, Isocrática (A: B) 65: 35 (ao longo de 23 min), fase móvel (A): CO_2 líquido 100%, (B): 0,1% de dietilamina em isopropanol: acetonitrila (50: 50)].

Método de Purificação Q

[0124] HPLC de preparação: [Fase reversa (Gemini-NX C-18, 100 × 30 mm, 5 µm), 30 ml/min, gradiente 30 % a 60% (ao longo de 8,7 min), 60% (ao longo de 0,5 min), 60% a 100% (ao longo de 0,2 min), 100% (ao longo de 1 min), 100% a 30 % (ao longo de 0,2 min), 30 % (ao longo de 0,9 min), fase móvel (A): 2,5 l de água + 5 ml de

solução de amônia a 28% em água, (B): acetonitrila 100%].

Abreviações

CDI = carbonildi-imidazol

DAST = trifluoreto de dietilamino enxofre

DCM = diclorometano

DIPEA = *N*,*N*-di-isopropiletilamina

ESI = ionização por eletrospray

EtOAc = acetato de etila

h = hora(s)

H_2O = água

HCl = cloreto de hidrogênio, ácido clorídrico

HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho

IPA = propan-2-ol

LC = cromatografia líquida

MeCN = acetonitrila

MeOH = metanol

min(s) = minuto(s)

MS = espectrometria de massa

nm = nanômetro(s)

NMR = ressonância magnética nuclear

$POCl_3$ = oxicloreto de fósforo

RT = temperatura ambiente

sat. = saturado

SFC = cromatografia de fluido supercrítico

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

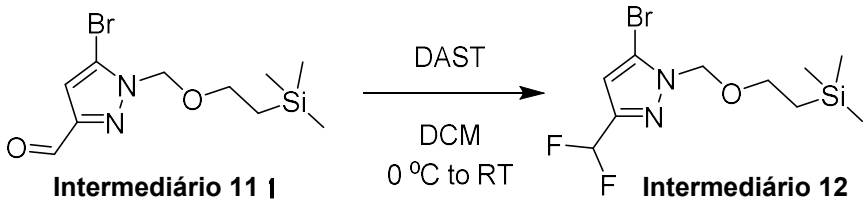
THF = tetra-hidrofurano

TLC = cromatografia de camada fina

Síntese de Intermediários:

Rota 1

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 12, 5-bromo-3-(difluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1*H*-pirazol



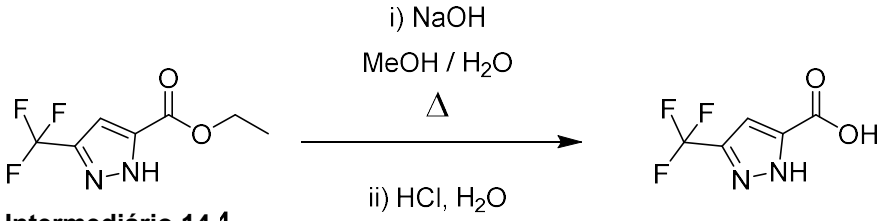
Intermediário 11 **Intermediário 12**

[0125] Para uma solução de 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-3-carbaldeído (Intermediário 11) (800 mg, 2,60 mmol) dissolvido em DCM (8,7 ml) e resfriado a 0 °C foi adicionado trifluoreto de dietilamino enxofre (0,86 ml, 6,51 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi então agitada a 0 °C durante 23 horas, permitindo que aquecesse lentamente até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi então resfriada bruscamente a 0 °C pela adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e a mistura resultante foi extraída com o uso de DCM (x 2). As fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi então purificado com o uso de cromatografia em coluna (sílica, 0 a 50% de diclorometano em éter de petróleo) para produzir 5-bromo-3-(difluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (Intermediário 12) (716 mg, 84%).

[0126] Os dados para Intermediário 12 estão na Tabela 2.

Rota 2

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 15, ácido 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



Intermediário 14

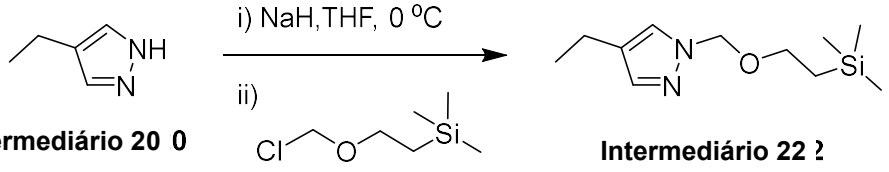
Intermediário 15

[0127] 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (Intermediário 14) (1,50 g, 7,21 mmol) foi dissolvido em MeOH (15 ml) e NaOH aquoso (2 M, 10 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação resultante foi agitada a 70 ºC durante 14 h, em seguida, concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (5 ml), acidificado com HCl aquoso (1 M) para pH = 2 a 3 e extraído com acetato de etila (3 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo para produzir o produto bruto que foi triturado com pentano (decantando o solvente) e seco sob alto vácuo para produzir ácido 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Intermediário 15) (1,30 g, 100%) como um sólido.

[0128] Os dados para o Intermediário 15 estão na Tabela 2.

Rota 3

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 22, 4-etil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol



Intermediário 20

Intermediário 21

Intermediário 22

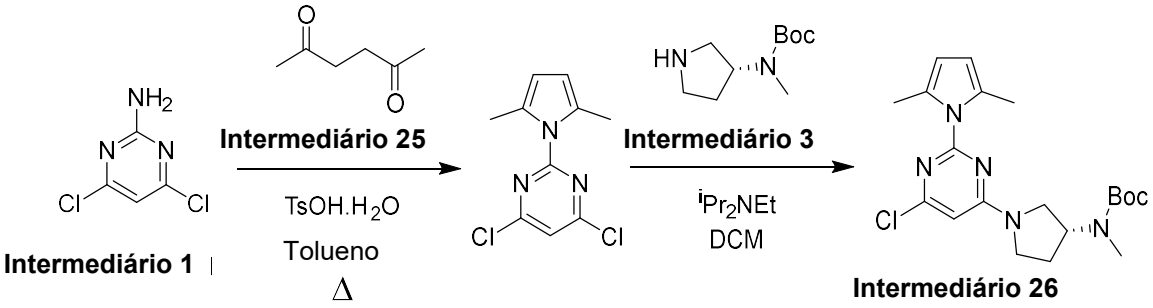
[0129] Suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral (60%, 624 mg, 15,6 mmol) foi adicionada em pequenos incrementos a uma solução de 4-etil-1H-pirazol (Intermediário 20) (1,0 g, 10,4 mmol) em THF (5,2 ml), pré-resfriado a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 45 min antes da adição gota a gota de (2-(clorometóxi)etil)trimetilsilano (Intermediário 21) (2,0 ml, 11,4 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h, então resfriada bruscamente a 0 °C pela adição de água e extraída em acetato de etila. A camada aquosa foi ainda

extraída com o uso de acetato de etila (x 2), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, filtradas através de um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com o uso de cromatografia em coluna (sílica, 0 a 10% de acetato de etila em éter de petróleo) para produzir 4-etil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol, (Intermediário 22) (1,50 g, 63%).

[0130] Os dados para o Intermediário 22 estão na Tabela 2.

Rota 4

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 26, (*R*)-(1-(6-cloro-2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)pirimidin-4-il) pirrolidin-3-il)(metil) carbamato de *terc*-butila



[0131] Uma mistura de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (Intermediário 1) (18,54 g, 113 mmol), hexano-2,5-diona (Intermediário 25) (26,5 ml, 226 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico (215 mg, 1,13 mmol) em tolueno seco (500 ml) foi aquecida em refluxo sob condições de Dean & Stark durante 17 h (de um dia para o outro). A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, filtradas através de um separador de fases e concentradas. O resíduo foi então filtrado através de um tampão de sílica, lavando com DCM e concentrado para produzir 4,6-dicloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirimidina (24,9 g, 91%).

[0132] ^{1}H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,19 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,42 (s, 6H).

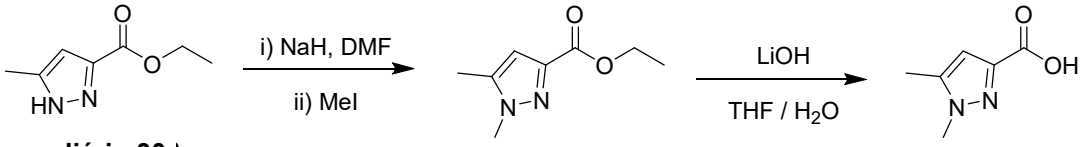
[0133] A uma solução de 4,6-dicloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirimidina

(3,0 g, 12,4 mmol) dissolvida em DCM (20 ml) foi adicionado N,N-di-isopropiletilamina (6,48 ml, 37,2 mmol) seguido por (R)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila (Intermediário 3) (2,61 g, 13,0 mmol) dissolvido em DCM (20 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h, então resfriada bruscamente pela adição de HCl aquoso (1 M) e extraída com o uso de DCM (x 2). As fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi então purificado com o uso de cromatografia em coluna (sílica, 0 a 25% de acetato de etila em éter de petróleo) para produzir (R)-(1-(6-cloro-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il) (metil)carbamato de terc-butila (Intermediário 26) (3,87 g, 77%).

[0134] Os dados para o Intermediário 26 estão na Tabela 2.

Rota 5

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 31, ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Intermediário 30

Intermediário 31

[0135] 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de *Etila* (Intermediário 30) (2,0 g, 0,01 mol) foi dissolvido em DMF (15 ml) e suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral (60%, 1,5 g, 0,03 mol) foi adicionada em porções sob nitrogênio a 0 °C. A mistura foi agitada durante 1 h, em seguida, iodeto de metila (3,6 g, 0,02 mol) foi adicionado gota a gota sob nitrogênio e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi particionado entre H_2O (25 ml) e EtOAc (15 ml). A camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (3 x 15 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120, gel de sílica, 0 a 3% de MeOH em DCM) para produzir 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (2,0 g, 96%) como uma goma.

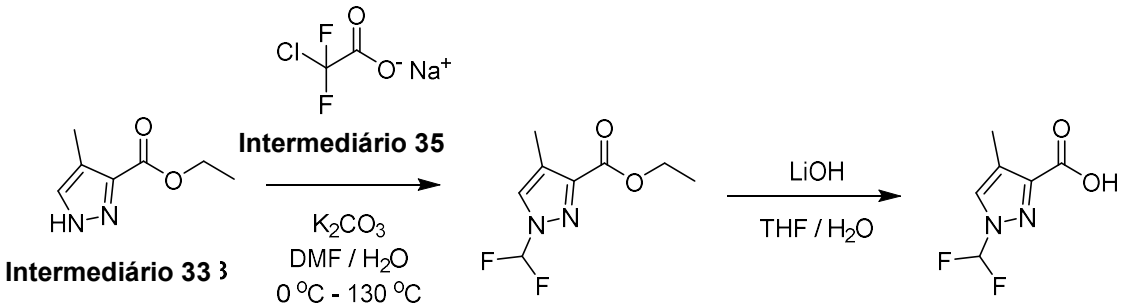
[0136] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 169 (M+H)+ (ESI +ve), a 1,42 min, 230 nm.

[0137] 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (2,0 g, 0,01 mol) e LiOH.H_2O (1,4 g, 0,03 mol) foram tomados em THF (5 ml) e água (2 ml) e agitados a 0 °C por 1 h. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (25 ml) e EtOAc (15 ml), e o extrato orgânico foi descartado. A camada aquosa foi acidificada para pH 1 a 2 usando HCl aquoso (1 M) e a mistura resultante foi extraída novamente com EtOAc (3 x 15 ml). Os extratos combinados foram secos (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo para produzir ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermediário 31) (1,3 g, 81%) como uma goma.

[0138] Os dados para o Intermediário 31 estão na Tabela 2.

Rota 6

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 36, ácido 1-(difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



[0139] 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (Intermediário 33) (1,0 g, 6,49 mmol) foi dissolvido em DMF: H_2O (9,0 ml: 1,0 ml) e K_2CO_3 (3,58 g, 25,9 mmol) e 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sódio (Intermediário 35) (3,94 g, 25,9 mmol) foram adicionados a 0 ºC e, em seguida, a mistura foi aquecida a 130 °C durante 20 min. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e água gelada foi adicionada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml) e a camada orgânica combinada foi lavada com solução de salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O

resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120, gel de sílica, 25% de EtOAc em hexanos) para produzir 1-(difluorometil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (325 mg, 25%) como um sólido.

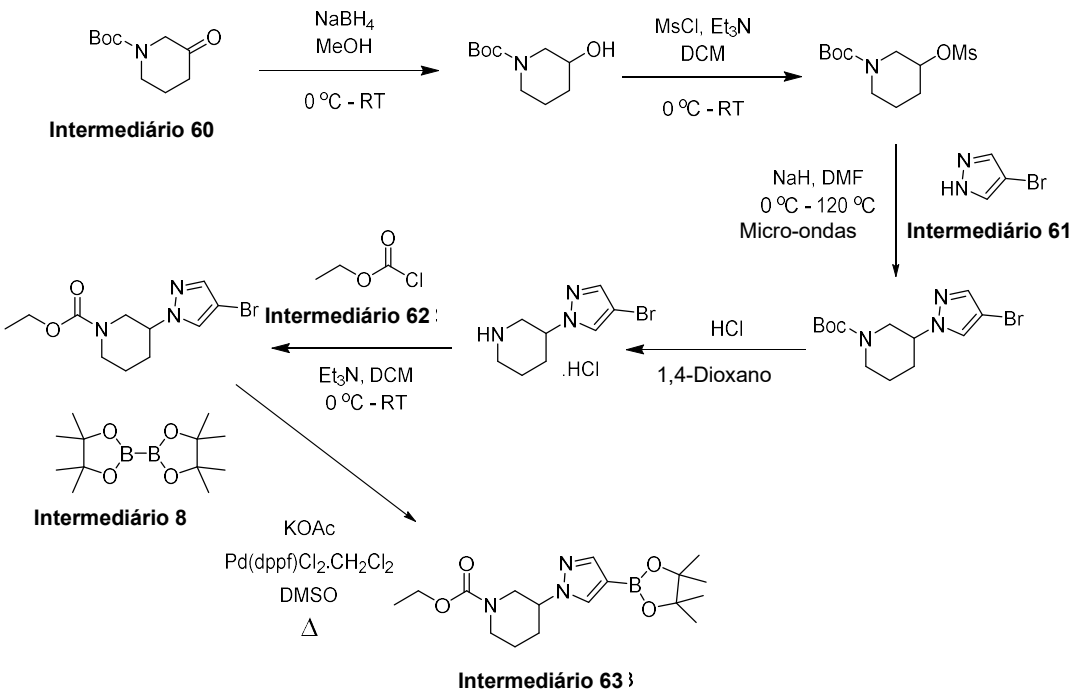
[0140] LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 205 (M+H) + (ESI +ve), a 3,77 min, 202 nm.

[0141] 1-(difluorometil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (325 mg, 1,59 mmol) foi dissolvido em MeOH: H_2O (9: 1, 10 ml), $LiOH.H_2O$ (334 mg, 7,96 mol) foi adicionado 0 ºC e a mistura de reação foi agitada à RT de um dia para o outro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e foi adicionada água gelada. A mistura foi neutralizada com HCl aquoso diluído e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de salmoura, secos com Na_2SO_4, filtrados e concentrados para produzir ácido 1-(difluorometil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermediário 36) (251 mg, 96%) como um sólido.

[0142] Os dados para o Intermediário 36 estão na Tabela 2.

Rota 7

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 63, 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de etila



[0143] 3-Oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (Intermediário 60) (1,30 g, 6,53 mmol) foi dissolvido em metanol (20 ml), e $NaBH_4$ (750 mg, 19,6 mmol) foi adicionado em porções a 0 ºC. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, depois particionada entre H_2O (50 ml) e EtOAc (20 ml). A camada aquosa foi extraída adicionalmente com EtOAc (2 x 20 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo para produzir o produto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120 sílica gel, 0 a 50% de EtOAc em hexanos) para produzir 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,00 g, 76%) como um sólido.

LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 202 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,50 min, 202 nm.

[0144] 3-Hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (1,00 g, 4,98 mmol) e TEA (2,1 ml, 14,9 mmol) foram dissolvidos em DCM (15 ml) a 0 ºC, cloreto de metanossulfonila (850 mg, 7,45 mmol) foi adicionado gota a gota a 0 ºC e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi então particionada entre H_2O (50 ml) e DCM (20 ml), e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com DCM (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia

em coluna (fase normal, malha de 60 a 120 gel de sílica, 0 a 30% de EtOAc em hexanos) para produzir 3-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,03 g, 94%) como uma goma.

[0145] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 280 (M+H)+ (ESI +ve), a 1,61 min, 202 nm.

[0146] 4-Bromo-1H-pirazol (Intermediário 61) (526 mg, 3,58 mmol) foi dissolvido em DMF (10 ml), suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral (60%, 260 mg, 6,45 mmol) foi adicionada a 0 ºC e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. 3-((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de terc-Butila (1,00 g, 3,58 mmol) como uma solução em DMF (5 ml) foi adicionado gota a gota a 0 ºC e a mistura foi agitada a 120 ºC durante 1 h usando aquecimento por micro-ondas. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (50 ml) e EtOAc (20 ml) e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120 gel de sílica, 0 a 3% de MeOH em DCM) para produzir3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il) piperidina-1- carboxilato de terc-butila (1,10 g, 93%) como uma goma.

[0147] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 274/276 (M-56 + H) + (ESI +ve), a 1,82 min, 230 nm.

[0148] 3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de *ter*c-Butila (700 mg, 2,12 mmol) foi dissolvido em solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 15 ml) a 0 ºC e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo, em seguida, foi triturado com éter dietílico (2 x 10 ml) para produzir sal cloridrato de 3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidina (400 mg, 71%) como um sólido.

[0149] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 230/232 (M+H) + (ESI +ve), a 2,54 min, 230 nm.

[0150] Sal de cloridrato de 3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il) piperidina (500 mg, 2,17 mmol) e TEA (0,90 ml, 6,52 mmol) foram dissolvidos em DCM (15 ml) a 0 ºC e cloroformato de etila (Intermediário 62) (350 mg, 3,26 mmol) foi adicionado gota a gota a 0 ºC. A mistura resultante foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente, em seguida, particionada entre H_2O (20 ml) e DCM (10 ml). A camada aquosa foi ainda extraída DCM (2 x 10 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120 gel de sílica, 0 a 2% de MeOH em DCM) para produzir 3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de etila (400 mg, 61%) como uma goma.

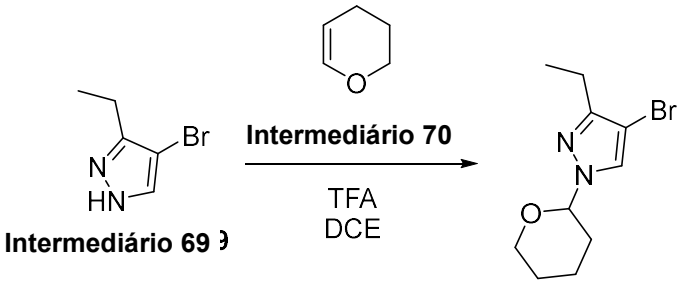
[0151] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 302/304 (M+H) + (ESI +ve), a 1,67 min, 233 nm.

[0152] 3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de etila (400 mg, 1,32 mmol), bis (pinacolato)diboro (Intermediário 8) (400 mg, 1,59 mmol) e acetato de potássio (450 mg, 4,63 mmol) foram dissolvidos em DMSO (5 ml) sob nitrogênio e a solução resultante foi desgaseificada durante 15 min. Complexo de [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) diclorometano (CAS: 95464-05-4) (378 mg, 0,46 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90 °C durante 16 h. A mistura de reação foi então particionada entre H_2O (25 ml) e EtOAc (15 ml), e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com EtOAc (2 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120 sílica gel, 0 a 2% de MeOH em DCM) para produzir 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de etila (Intermediário 63) (200 mg, 43%) como uma goma.

[0153] Os dados para o Intermediário 63 estão na Tabela 2.

Rota 8

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 71, 4-bromo-3-etil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol



Intermediário 69

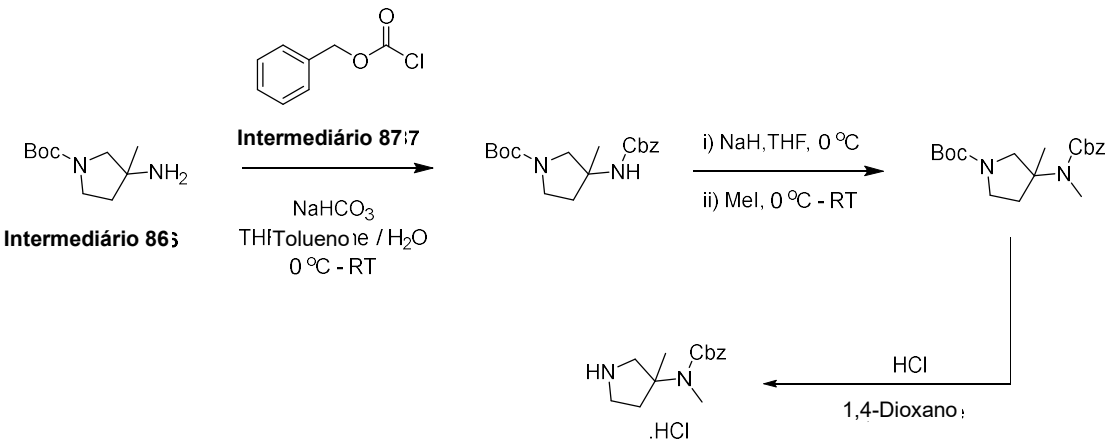
Intermediário 71

[0154] 4-bromo-3-etil-1H-pirazol (Intermediário 69) (500 mg, 2,8 mmol) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (5 ml) e 3,4-di-hidropirano (Intermediário 70) (482 mg, 5,7 mmol) foi adicionado. Ácido trifluoroacético (2 a 3 gotas) foi então adicionado e a mistura resultante foi agitada à RT durante 24 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (25 ml) e água (15 ml). A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha de 60 a 120, 0 a 20% de acetato de etila em hexano) para produzir 4-bromo-3-etil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (Intermediário 71) (700 mg, 97%) como uma goma.

[0155] Os dados para o Intermediário 71 estão na Tabela 2.

Rota 9

Procedimento típico para a preparação de pirrolidinas, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 88, cloridrato de metil(3-metilpirrolidin-3-il) carbamato de benzila



Intermediário 88

[0156] 3-Amino-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (Intermediário 86) (600 mg, 3,00 mmol) foi dissolvido em THF (8 ml) e uma solução de $NaHCO_3$ (504 mg, 6,00 mmol) em água (8 ml) foi adicionada. A mistura foi resfriada a 0 °C e cloroformato de benzila (Intermediário 87) como uma solução em tolueno (50%, 1,1 ml, 3,30 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 25 °C por 2 h. A mistura de reação foi então dividida entre H_2O (30 ml) e acetato de etila (20 ml), e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com acetato de etila (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo*. O resíduo foi purificado por trituração com pentano para produzir *terc*-butil 3-(((benzilóxi)carbonil)amino)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato (900 mg, 90%) como uma goma.

[0157] LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 333 $(MH)^-$ (ESI -ve), a 4,68 min, 202 nm.

[0158] 3-(((benzilóxi)carbonil)amino)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (900 mg, 2,69 mmol) foi dissolvido em THF (15 ml) e a solução foi resfriada a 0 °C. Suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral (60%, 323 mg, 8,08 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 min. Iodeto de metila (573 mg, 4,04 mmol) foi adicionado a 0 ºC e a mistura de reação resultante foi agitada a 25 °C por 4 h. A mistura foi então particionada entre H_2O (40 ml) e EtOAc (25 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 25 ml). As camadas orgânicas

combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por trituração com pentano para produzir 3-(((benziloxi)carbonil)(metil)amino)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (910 mg, 97%) como uma goma.

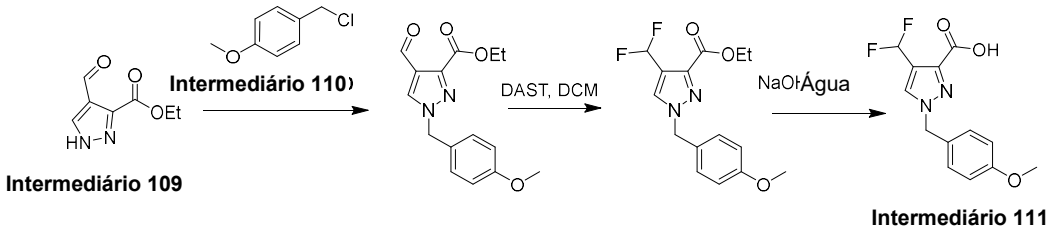
[0159] LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 349 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 5,05 min, 202 nm.

[0160] 3-(((benziloxi)carbonil)(metil)amino)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *ter*c-Butila (900 mg, 2,59 mmol) foi dissolvido 1,4-dioxano (5 ml) e resfriado a 0 °C. Solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 10 ml) foi adicionada sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 6 h. A mistura de reação foi concentrada e o sal do produto bruto foi purificado por trituração com pentano (2 x 2 ml) para produzir cloridrato de metil(3-metilpirrolidin-3-il)carbamato de benzila (Intermediário 88) (640 mg, 100%) como uma goma.

[0161] Os dados para o Intermediário 88 estão na Tabela 2.

Rota 10

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 111, ácido 4-(difluorometil)-1-(4-metóxi-benzil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Intermediário 109 **Intermediário 111**

[0162] 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (Intermediário 109) (1 g, 5,95 mmol) foi dissolvido em DMF (10 ml), seguido pela adição de 1-(clorometil)-4-metoxibenzeno (Intermediário 110) (1,02 g, 6,54 mmol) à temperatura ambiente. A isto foi então adicionado carbonato de potássio (904 mg, 6,54 mmol) e iodeto de potássio (10 mg) e a reação foi agitada a 80 °C durante 16 h. A mistura de reação foi

particionada entre H_2O (250 ml) e EtOAc (500 ml) e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas *a vácuo*. O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120 gel de sílica, 0 a 50% de EtOAc em Hexano) para produzir 4-formil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (1,0 g, 58%).

[0163] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 289 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,61 min, 275 nm.

[0164] 4-formil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (0,8 g, 2,77 mmol) foi dissolvido em DCM (8 ml). A mistura de reação foi resfriada a -70 °C e a esta foi então adicionado gota a gota trifluoreto de dietilamino enxofre (1,11 g, 6,94 mmol). A mistura de reação foi então deixada aquecer à RT e agitada durante 16 h. A mistura de reação foi particionada entre $NaHCO_3$ aquoso saturado (250 ml) e EtOAc (500 ml). A camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 150 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas *a vácuo*. O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120, sílica gel, 0 a 18% de EtOAc em Hexano) para produzir 4-(difluorometil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3- carboxilato de etila (0,8 g, 93%).

[0165] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 311 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,71 min, 230 nm.

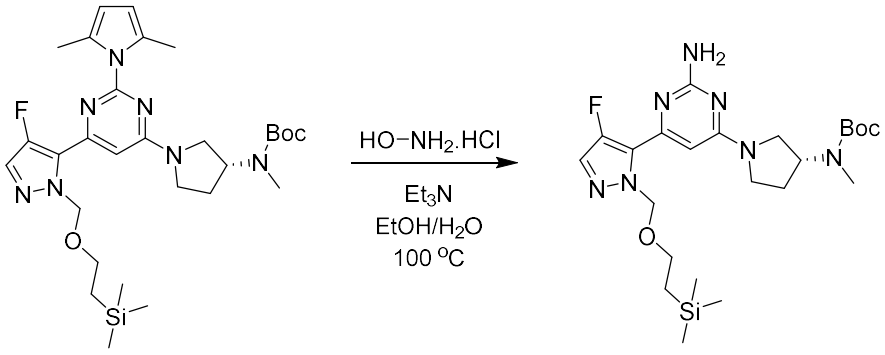
[0166] 4-(difluorometil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (0,8 g, 2,58 mmol) foi dissolvido em THF (4 ml) e MeOH (4 ml). A esta mistura adicionou-se NaOH aquoso (2 M, 6,45 ml, 12,9 mmol) e agitou-se à RT durante 16 h. O solvente orgânico foi removido *a vácuo* e a solução resultante foi resfriada a 10 °C. A mistura de reação foi acidificada a pH 2 usando HCl 6 M aquoso e o precipitado resultante foi coletado por filtração e seco *a vácuo* para produzir ácido 4-(difluorometil)-1-(4-metóxi-benzil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (Intermediário 111) (0,7 g,

96%).

[0167] Os dados para o Intermediário 111 estão na Tabela 2.

Rota 11

Procedimento típico para a desproteção parcial de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 118, (*R*)-(1-(2-amino-6-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila



Inter Intermediário 117 Inter Intermediário 118

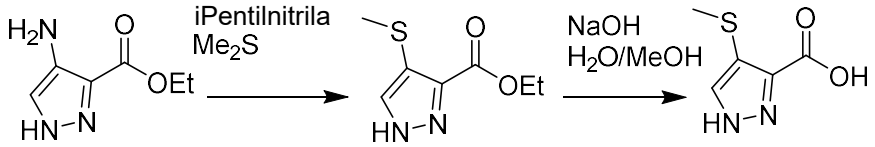
[0168] Uma mistura de *(R)*-(1-(2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-6-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato *terc*-butila (Intermediário 117) (226 mg, 0,39 mmol), cloridrato de hidroxilamina (268 mg, 3,86 mmol) e trietilamina (0,06 ml, 0,42 mmol) em etanol (8 ml) e água (4 ml) foi aquecida a 100 ˚C de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, passados através de um separador de fase e concentrados para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il) pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 118) (189 mg, 96%) como uma goma.

[0169] Os dados para o Intermediário 118 estão na Tabela 2.

Rota 12

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado

pela preparação do Intermediário 121, ácido 4-(metiltio)-1H-pirazol-3-carboxílico



Intermediário 120 **Intermediário 121**

[0170] 4-amino-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (Intermediário 120) (4,00 g, 2,57 mmol) foi dissolvido em ACN (40,0ml), em seguida, nitrito de isopentila (10,39ml) foi adicionado seguido pela adição de dissulfeto de dimetila (6,87 ml, 7,73 mmol) gota a gota sob nitrogênio a 0 °C e agitada durante 1 hora. Em seguida, a reação foi aquecida a 80 °C com agitação durante 16 horas. Uma vez que o consumo completo do material de partida foi alcançado, a mistura de reação foi resfriada a cerca de 15 °C e particionada entre H_2O (100 ml) e EtOAc (50 ml), a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 50 ml); todas as camadas orgânicas combinadas, secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (malha de 60 a 120) e gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos. Solvente destilado para produzir 4-(metiltio)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (3,0 g, 62,5%) como uma goma amarela.

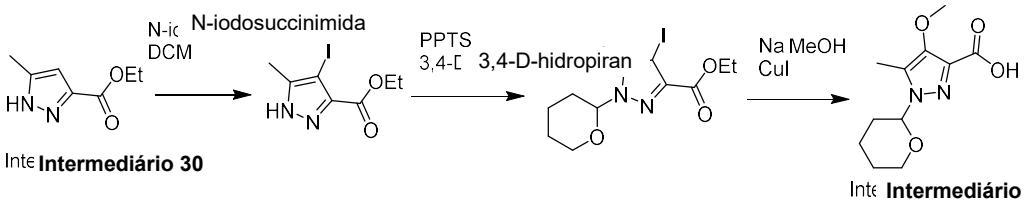
[0171] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 187 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,39 min, 230 nm.

[0172] 4-(metiltio)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (3,5 g, 1,87 mmol) foi dissolvido em metanol (25 ml), seguido pela adição de solução aquosa de NaOH 2N (28 ml, 5,63 mmol) gota a gota e agitada durante 16 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada, diluída com água gelada (pequena quantidade), acidificada com HCl diluído e a suspensão resultante foi agitada por mais 20 a 30 min. O composto sólido foi recolhido por filtração. O sólido foi seco sob pressão reduzida para produzir ácido 4-(metiltio)-1H-pirazol-3-carboxílico (2,5 g, 84,17%) como um sólido branco.

[0173] Os dados para o Intermediário 121 estão na Tabela 2.

Rota 13

Procedimento típico para a preparação de pirazóis, conforme exemplificado pela preparação do Intermediário 127, Ácido 4-metóxi-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico.



Intermediário 30 **Intermediário 127**

[0174] 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (Intermediário 30) (4,00 g, 25,9 mmol), foi dissolvido em DCM (100 ml), seguido pela adição de N-Iodo succinimida (7,09 g, 31,1 mmol) em porções e agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (60 ml) e EtOAc (30 ml), a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 30 ml); as camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (malha de 60 a 120, gel de sílica, 0 a 4% metanol em DCM) para 4-iodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (6,80 g, 93,53%) como uma goma incolor.

[0175] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 281 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,49 min, 229 nm

[0176] 4-iodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (3,10 g, 11,1 mmol) e 3,4-dihidro-2H-pirano (1,39 g, 16,6 mmol) foram dissolvidos em DCM (50,0 ml), seguido por adição de p-toluenossulfonato de piridínio (0,28 g, 1,11 mmol) em porções e agitado durante 16 horas a 40 °C. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (50 ml) e EtOAc (20 ml), a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 20 ml), todas as camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido em vácuo para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado por

cromatografia em coluna (malha de 60 a 120, gel de sílica, 0 a 2% de metanol em DCM) para produzir 4-iodo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (3,20 g, 79,40%) como um sólido branco.

[0177] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 365 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,73 min, 235 nm

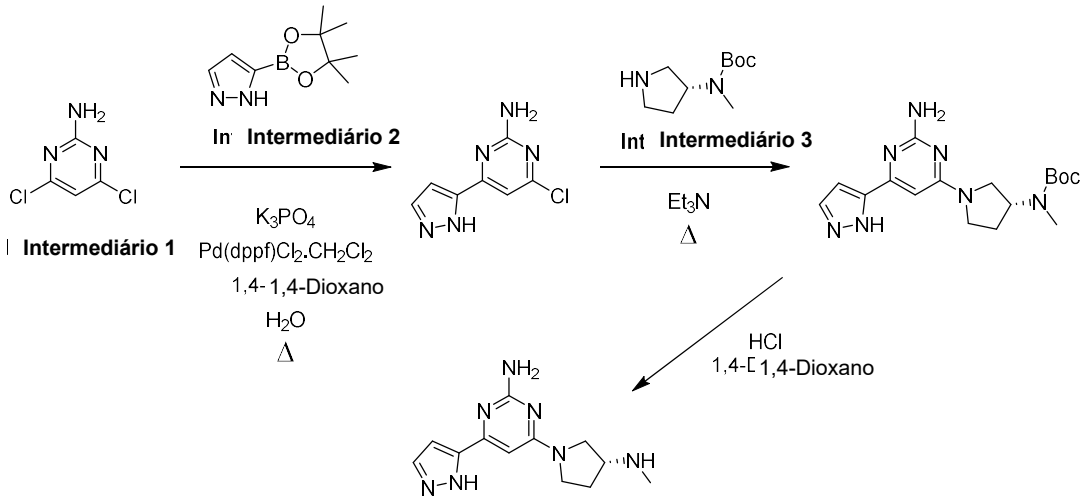
[0178] 4-iodo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (3,20 g, 8,80 mmol) e CuI (0,50 g, 2,64 mmol) foram adicionados à solução de metóxido de sódio recentemente preparada (30,0 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas a 80 °C. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado concentrado. A mistura de reação concentrada foi despejada em água (20 ml) e acidificada pela adição de solução de HCl 1N (pH ~ 4,0) e extraída com 10% de MeOH em DCM (3 x 30 ml), todas as camadas orgânicas combinadas, secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo para produzir Ácido 4-metóxi-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (2,45 g, 100% p/p) como uma goma amarela.

[0179] Os dados para o Intermediário 127 estão na Tabela 2.

Procedimentos Sintéticos Gerais:

Rota A

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 1-1, (*R*)-4-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina



[0180] 4,6-Dicloropirimidin-2-amina (Intermediário 1) (250 mg, 1,52 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Intermediário 2) (354 mg, 1,82 mmol) e K_3PO_4 (970 mg, 4,50 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (5 ml) e água (0,5 ml) sob nitrogênio e desgaseificados por 20 min. Em seguida, complexo de diclorometano [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (CAS: 95464-05-4) (124 mg, 0,15 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura resultante foi agitada a 90 °C por 16 h. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (25 ml) e EtOAc (15 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120, gel de sílica, 0 a 6% de MeOH em DCM) para produzir 4-cloro-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (75 mg, 25%) como um sólido.

[0181] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 196 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,38 min, 240 nm.

[0182] 4-cloro-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (75 mg, 0,38 mmol) e *(R)*-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 3) (76 mg, 0,38 mmol) foram dissolvidos em trietilamina (3 ml) e agitados a 90 °C por 16 h. A mistura de reação foi concentrada e, em seguida, particionada entre H_2O (25 ml) e EtOAc (15 ml). A camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 15 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto,

que foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120, gel de sílica, 0 a 3% de MeOH em DCM) para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila(75 mg, 54%) como um sólido.

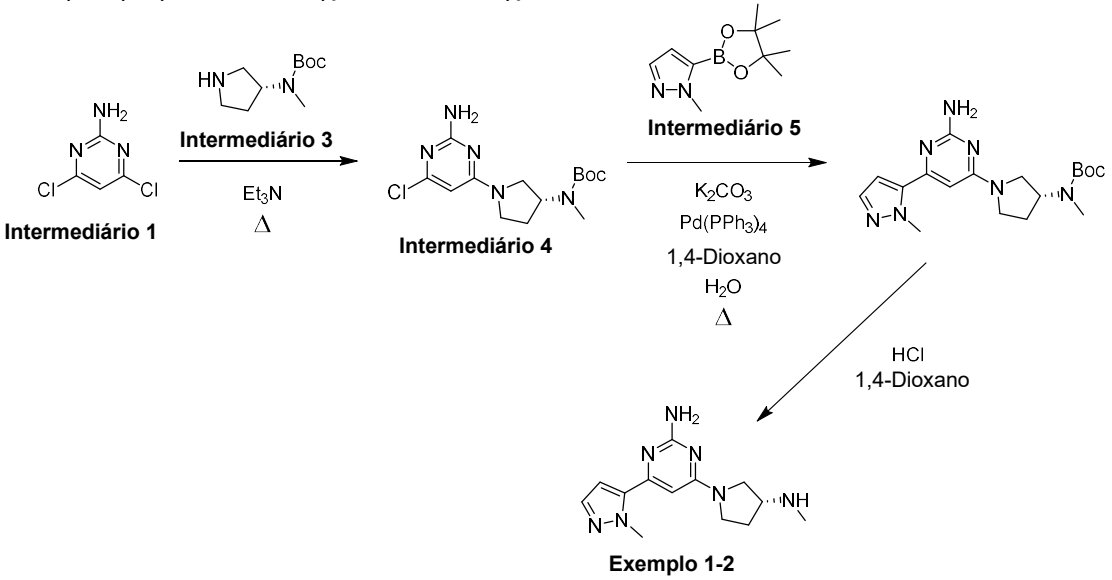
[0183] LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 360 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,44 min, 220 nm.

[0184] *(R)*-(1-(2-amino-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-Butila (75 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 2 ml) sob nitrogênio em 0 °C e agitado por 3 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e triturada com éter dietílico (2 x 5 ml) para produzir o produto bruto, que foi purificado pelo Método de purificação A para produzir (*R*)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 1-1 (21 mg, 39%) como uma goma incolor.

[0185] Os dados para Exemplo 1-1 estão na Tabela 3.

Rota B

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 1-2, Dicloridrato de (*R*)-4-(1-metil-1*H*--pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0186] 4,6-Dicloropirimidin-2-amina (Intermediário 1) (5,5 g, 33,5 mmol) e *(R)*-metil (pirrolidin-3-il) carbamato de *terc*-butila (Intermediário 3) (7,3 g, 40,2 mmol), foram dissolvidos em trietilamina (13 ml) e a solução resultante foi agitada a 90 °C durante 3 h. Durante o processo de reação, o produto precipitou e foi filtrado, lavado com água e seco *a vácuo* para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il) pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila(Intermediário 4) (10,1 g, 92%) como um sólido esbranquiçado.

[0187] Os dados para o Intermediário 4 estão na Tabela 2.

[0188] *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil) carbamato de *terc*-Butila (Intermediário 4) (150 mg, 0,46 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Intermediário 5) (115 mg, 0,55 mmol) e K_2CO_3 (126 mg, 0,92 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (5 ml) e água (2 ml) sob nitrogênio e desgaseificados por 20 min. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (CAS: 95464-05-4) (26 mg, 0,02 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura resultante foi agitada a 90 ^oC por 16 h. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (25 ml) e EtOAc (15 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, malha de 60 a 120 gel de sílica, 0 a 3% de MeOH em DCM) para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (100 mg, 58%) como uma goma.

[0189] LCMS (Sistema 1, Método A): m/z 374 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,40 min, 296 nm.

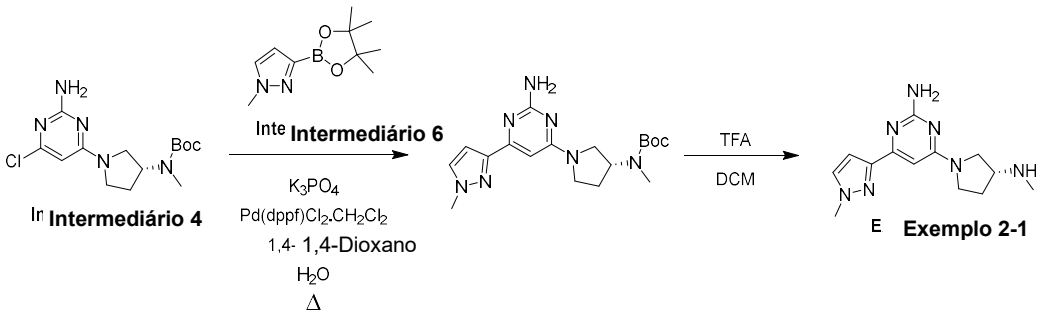
[0190] *(R)*-(1-(2-amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil) carbamato de *terc*-Butila (100 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 4 ml) sob nitrogênio e agitado à temperatura ambiente durante 6 h. A mistura de reação foi concentrada e, em seguida, triturada com éter

dietílico (2 x 10 ml) para produzir Dicloridrato de (*R*)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 1-2 (59 mg, 81%) como um sólido.

[0191] Os dados para Exemplo 1-2 estão na Tabela 3.

Rota C

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 2-1, (*R*)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0192] *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-Butila (Intermediário 4) (150 mg, 0,45 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Intermediário 6) (114 mg, 0,54 mmol) e K_3PO_4 (291 mg, 0,13 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (12 ml) e água (3 ml) sob nitrogênio e desgaseificados por 20 min. Em seguida, complexo de diclorometano [1,1′-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II) (CAS: 95464-05-4) (37 mg, 0,04 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura resultante foi agitada a 90 ºC por 16 h. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (40 ml) e EtOAc (25 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (alumina ativada de fase normal, 2% a 4% de MeOH em DCM) para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (169 mg, 99%) como um sólido.

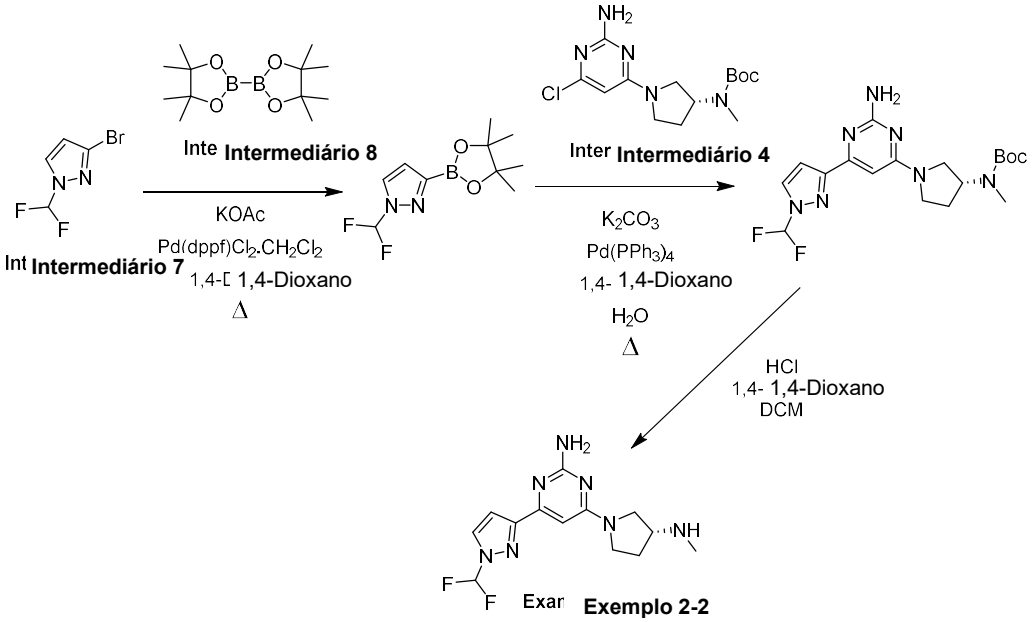
[0193] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 374 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,31 min, 254 nm.

[0194] *(R)*-(1-(2-amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (169 mg, 0,45 mmol) foi dissolvido em uma mistura de TFA (2 ml) e DCM (4 ml) sob nitrogênio e agitado à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada e, em seguida, triturada com pentano (2 x 2 ml) para produzir o produto bruto, que foi purificado pelo Método de purificação B para produzir (*R*)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 2-1 (94 mg, 76%) como um sólido.

[0195] Os dados para Exemplo 2-1 estão na Tabela 3.

Rota D

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 2-2, Dicloridrato de (*R*)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0196] Uma mistura de complexo de diclorometano [1,1′-bis (difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio (II) (CAS: 95464-05-4) (61 mg, 0,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (Intermediário 8) (267 mg, 1,05 mmol), 3-bromo-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol (Intermediário 7) (148 mg, 0,75 mmol) e acetato de potássio

(294 mg, 3 mmol) em 1,4-dioxano (2,5 ml) foi aquecida a 110 ºC e mantida a essa temperatura de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada e o produto foi usado diretamente na próxima etapa de síntese sem isolamento ou purificação adicional. Rendimento assumido de 100%.

[0197] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 245 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 0,14 min, 254 nm.

[0198] Uma mistura de carbonato de potássio (138 mg, 1,0 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) (CAS: 95464-05-4) (58 mg, 0,05 mmol), 1-(difluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (183 mg, 0,75 mmol, rendimento assumido da etapa anterior) e *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc-butila* (Intermediário 4) (164 mg, 0,50 mmol) em 1,4-dioxano (2,2 ml) e água (0,26 ml) foi aquecida a 110 ºC e mantida a essa temperatura de um dia para o outro. A mistura de reação foi então particionada entre EtOAc (5 ml) e água (5 ml) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi ainda extraída com EtOAc (3 x 5 ml) e todas as fases orgânicas foram combinadas e concentradas para produzir o produto bruto, que foi purificado pelo Método de purificação C para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc-butila* (83 mg, 41%) como um sólido.

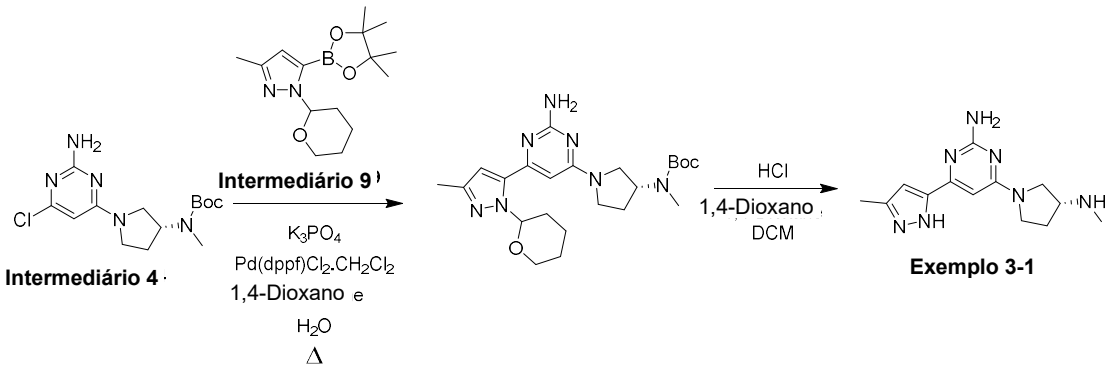
[0199] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 410 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 2,06 min, 254 nm.

[0200] *(R)*-(1-(2-amino-6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc-Butila* (83 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em DCM (2 ml), solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 0,25 ml, 1,01 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada à RT de um dia para o outro. Após este tempo, o precipitado branco foi isolado para produzir dicloridrato de 4-[1-(difluorometil)pirazol-3-il]-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il] pirimidin-2-amina, Exemplo 2-2 (69 mg, 98%).

[0201] Os dados para Exemplo 2-2 estão na Tabela 3.

Rota E

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 3-1, (*R*)-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0202] *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-Butila (Intermediário 4) (1,0 g, 3,0 mmol), 3-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Intermediário 9) (1,06 g, 3,63 mmol) e K_3PO_4 (1,90 g, 9,0 mol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (16 ml) e água (4 ml) sob nitrogênio e desgaseificados por 20 min. Em seguida, complexo de diclorometano [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II) (CAS: 95464-05-4) (245 mg, 0,3 mol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura resultante foi agitada a 90 ºC por 16 h. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (50 ml) e EtOAc (30 ml) e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra de fase normal, 9% de MeOH em DCM) para produzir ((3*R*)-1-(2-amino-6-(3-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (1,2 g, 86%) como um sólido.

[0203] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 458 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,96 min, 313 nm.

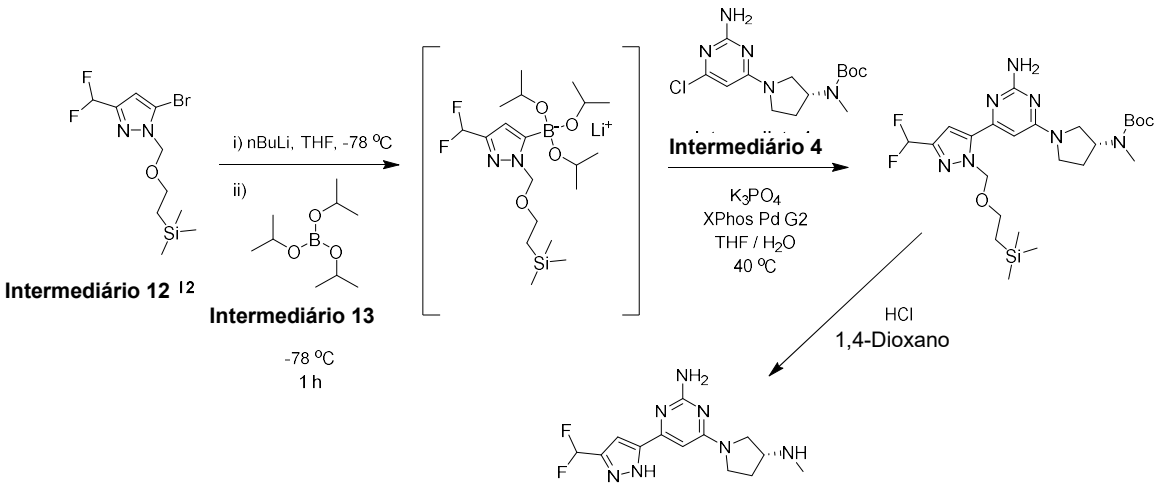
[0204] ((3*R*)-1-(2-amino-6-(3-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-

il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (1,2 g, 0,26 mmol) foi dissolvido em DCM (20 ml) e resfriado a 0 ˚C. Solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 25 ml) foi adicionada gota a gota e a mistura de reação resultante foi agitada a 25 ºC por 2 h. Os solventes foram removidos *a vácuo* e o resíduo foi coevaporado de tolueno (2 × 30 ml) para produzir o produto bruto, que foi purificado pelo Método de purificação D para produzir (*R*)-4-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 3-1 (520 mg, 73%) como um sólido.

[0205] Os dados para Exemplo 3-1 estão na Tabela 3.

Rota F

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 3-3, (*R*)-4-(3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



Exemplo 3-3

[0206] A um frasco de micro-ondas purgado com nitrogênio foi adicionado 5-bromo-3-(difluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (Intermediário 12) (100 mg, 0,31 mmol) dissolvido em THF (0,40 ml) e a solução foi resfriada a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Solução de n-butil-lítio em hexanos (2,5 M, 0,13 ml, 0,34 mmol) foi então adicionada gota a gota à solução antes da adição gota a gota de borato de tri-isopropila (Intermediário 13) (0,08 ml, 0,34 mmol). A mistura de reação

foi então agitada a -78 °C durante 1 h. K_3PO_4 aquoso (0,5 M, 0,79 ml, 0,40 mmol) foi então adicionado à mistura de reação seguido por *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4) (70 mg, 0,21 mmol) e pré-catalisador XPhos Pd G2 (CAS: 1310584-14-5) (7 mg, 0,009 mmol). O frasco de micro-ondas foi então selado e aquecido a 40 °C (aquecimento convencional) com agitação durante 18 h. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de água (20 ml) e NH_4Cl aquoso saturado (0,4 ml) e extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi então extraída novamente com o uso de acetato de etila (x 2). Os extratos orgânicos combinados foram filtrados através de um separador de fase e concentrados sob pressão reduzida, e o resíduo purificado com o uso de cromatografia em coluna (sílica básica, 0 a 50% de acetato de etila em éter de petróleo) para produzir o produto bruto (37 mg) como um sólido. O sólido foi ainda purificado pelo Método de purificação E para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(3-(difluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (9 mg, 5%).

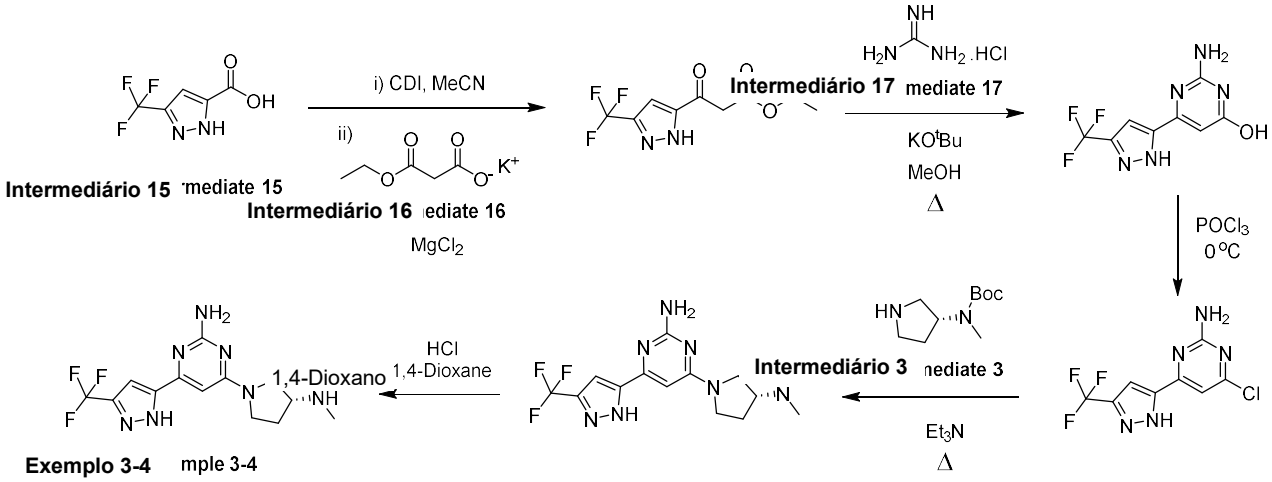
[0207] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 540 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 2,70 min, 254 nm.

[0208] Para uma solução de *(R)*-(1-(2-amino-6-(3-(difluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (8 mg, 0,01 mmol) dissolvido em 1,4-dioxano (0,55 ml) foi adicionada solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 0,05 ml, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 6 h, depois concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi coevaporado de tolueno. O produto bruto foi então purificado com o uso de cromatografia em coluna de fase reversa (sílica C18, 0 a 10% de MeCN em 0,2% de NH_3 em água) para produzir (*R*)-4-(3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 3-3 (2 mg, 47%).

[0209] Os dados para Exemplo 3-3 estão na Tabela 3.

Rota G

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 3-4, ditrifluoroacetato de (*R*)-4-(3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0210] Ácido 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (Intermediário 15) (1,30 g, 7,20 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (20 ml), CDI (1,40 g, 8,66 mmol) foi adicionado em porções e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. 3-etóxi-3-oxopropanoato de potássio (Intermediário 16) (1,22 g, 7,20 mmol) e $MgCl_2$ (823 mg, 7,20 mmol) foram então adicionados e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h. A mistura foi concentrada *a vácuo*, o resíduo foi particionado entre H_2O (40 ml) e EtOAc (30 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 30 ml), as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo*. O produto bruto foi purificado por trituração com pentano (decantando o solvente) e seco sob alto vácuo para produzir 3-oxo-3-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il) propanoato de etila (1,20 g, 67%) como uma goma.

[0211] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 249 $(MH)^-$ (ESI -ve), a 4,47 min, 241 nm.

[0212] 3-oxo-3-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)propanoato de etila (1,20 g,

4,80 mmol) e cloridrato de guanidina (Intermediário 17) (1,37 g, 14,4 mmol) foram dissolvidos em metanol (20 ml) sob nitrogênio a 0 °C e agitados durante 10 min. *Terc*-butóxido de Potássio (806 mg, 7,20 mmol) foi adicionado lentamente sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação resultante foi agitada a 60 °C por 16 h. O solvente orgânico foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por trituração com pentano (decantação do solvente) e seco sob alto vácuo para produzir 2-amino-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-ol (2,0 g, bruto) como uma goma.

[0213] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 246 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,47 min, 237 nm.

[0214] Uma mistura de 2-amino-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-ol (2,0 g, 8,16 mmol) e $POCl_3$ (5 ml) foi agitada a 0 °C por 18 h. A mistura de reação foi vertida sobre uma mistura de gelo e $NaHCO_3$ aquoso, então particionada entre H_2O (50 ml) e EtOAc (40 ml) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 40 ml) e as camadas orgânicas foram todas combinadas, secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (alumina ativada neutra de fase normal, 20% a 30% de MeOH em DCM) para produzir 4-cloro-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (350 mg, 16%) como uma goma.

[0215] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 264/266 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 4,57 min, 239 nm.

[0216] 4-cloro-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,76 mmol) foi dissolvido em trietilamina (5 ml) e *(R)*-metil(pirrolidin-3-il) carbamato de *terc*-butila (Intermediário 3) (228 mg, 1,14 mmol) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada a 90 °C por 6 h, em seguida, particionada entre H_2O (40 ml) e EtOAc (30 ml) e as fases foram separadas. A camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 30 ml), as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o

solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (alumina ativada neutra de fase normal, 5% a 10% de MeOH em EtOAc) para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (315 mg, 97%) como uma goma.

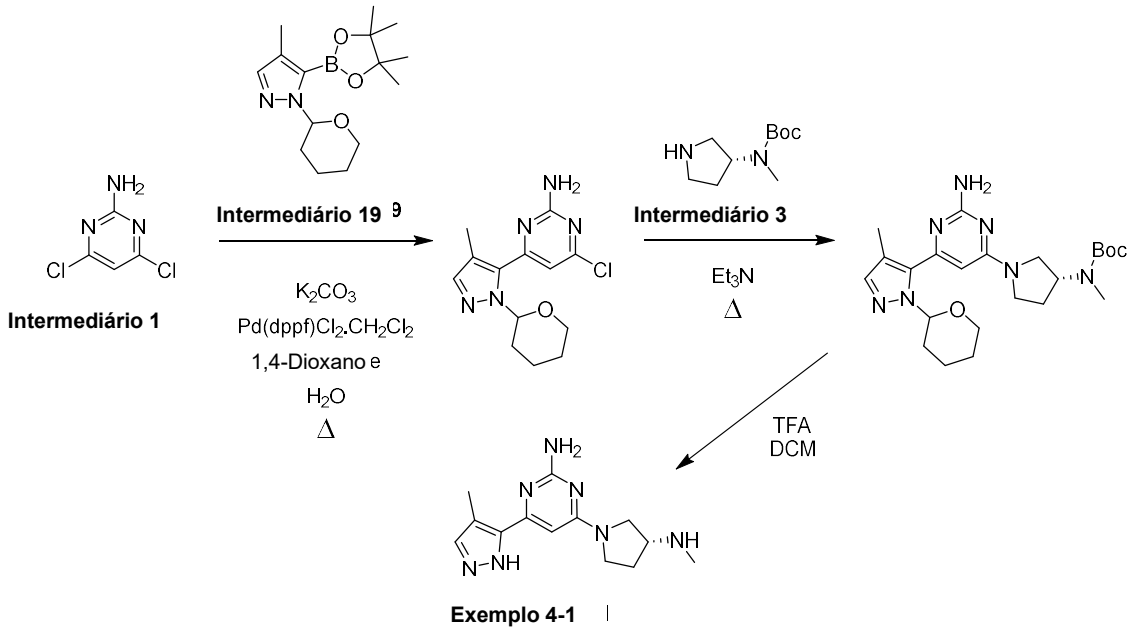
[0217] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 428 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 4,13 min, 243 nm.

[0218] *(R)*-(1-(2-amino-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (310 mg, 0,73 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 ml) e a solução foi resfriada a 0 °C. Solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 8 ml) foi adicionada e a mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 7 h. A mistura de reação foi concentrada *a vácuo* e o resíduo foi triturado com pentano (2 x 3 ml) para produzir o produto bruto como um sal de HCl. O sal de HCl bruto foi purificado pelo Método de purificação F para produzir sal de ditrifluoroacetato de (*R*)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 3-4 (60 mg, 19%) como uma goma.

[0219] Os dados para Exemplo 3-4 estão na Tabela 3.

Rota H

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 4-1, (*R*)-4-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0220] 4,6-Dicloropirimidin-2-amina (Intermediário 1) (250 mg, 1,52 mmol), 4-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Intermediário 19) (443 mg, 1,52 mmol) e K_2CO_3 (629 mg, 4,56 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (5 ml) e água (5 ml) sob nitrogênio e desgaseificados por 20 min. Em seguida, complexo de diclorometano [1,1′-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II) (CAS: 95464-05-4) (124 mg, 0,15 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura resultante foi agitada a 90 °C por 16 h. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (40 ml) e EtOAc (25 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (Al_2O_3 ativado de fase normal, 30% de acetato de etila em hexanos) para produzir 4-cloro-6-(4-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (255 mg, 57%) como um sólido.

[0221] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 294 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,53 min, 234 nm.

[0222] 4-cloro-6-(4-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (255 mg, 0,87 mmol) e *(R)*-metil(pirrolidin-3-il) carbamato de *terc*-butila

(Intermediário 3) foi dissolvido em TEA (4 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação resultante foi aquecida a 130 ºC em um micro-ondas CEM e agitado a essa temperatura por 12 h. A mistura de reação foi então particionada entre H_2O (25 ml) e EtOAc (15 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (fase normal, alumina ativada neutra, 1 a 2% de MeOH em DCM) para produzir ((3*R*)-1-(2-amino-6-(4-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (101 mg, 25%) como uma goma.

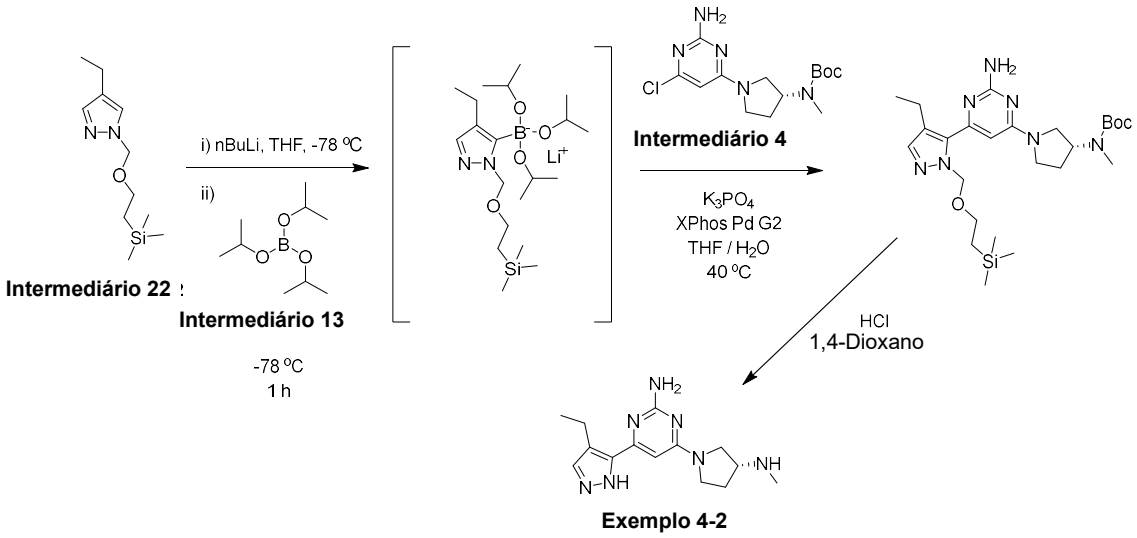
[0223] LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 458 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,98 min, 278 nm.

[0224] ((3*R*)-1-(2-amino-6-(4-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (100 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em DCM (5 ml), TFA (0,5 ml) foi adicionado a 0 ˚C sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi triturado com pentano (2 x 2 ml) para produzir o produto bruto, que foi purificado pelo Método de purificação G para produzir (*R*)-4-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 4-1 (17 mg, 28%) como um sólido.

[0225] Os dados para Exemplo 4-1 estão na Tabela 3.

Rota I

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 4-2, (*R*)-4-(4-etil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



Exemplo 4-2

[0226] A um frasco de micro-ondas purgado com nitrogênio foi adicionado 4-etil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (Intermediário 22) (500 mg, 2,21 mmol) dissolvido em THF (2,9 ml) e a solução foi resfriada a -78 °C. A esta solução foi então adicionada solução de *n*-butil-lítio em hexanos (2,5 M, 0,97 ml, 2,43 mmol), gota a gota ao longo de um período de 10 minutos, seguido por borato de tri-isopropila (Intermediário 13) (0,56 ml, 2,43 mmol) adicionado de uma maneira semelhante gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 h, em seguida K_3PO_4 (0,5 M, 5,74 ml, 2,87 mmol) foi adicionado, seguido por *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4) (217 mg, 0,66 mmol) e pré-catalisador XPhos Pd G2 (CAS: 1310584-14-5) (52 mg, 0,04 mmol). O frasco de micro-ondas foi então selado e aquecido a 40 °C (aquecimento convencional) com agitação durante 19 h. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de água (49 ml) e NH_4Cl aquoso saturado (1 ml) e extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi então extraída novamente com o uso de acetato de etila (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram então filtrados através de um separador de fase, concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com o uso de cromatografia em coluna (sílica, 0 a 100% de acetato de etila em éter de petróleo) para fornecer *(R)*-(1-(2-amino-6-(4-etil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (87 mg, 25%).

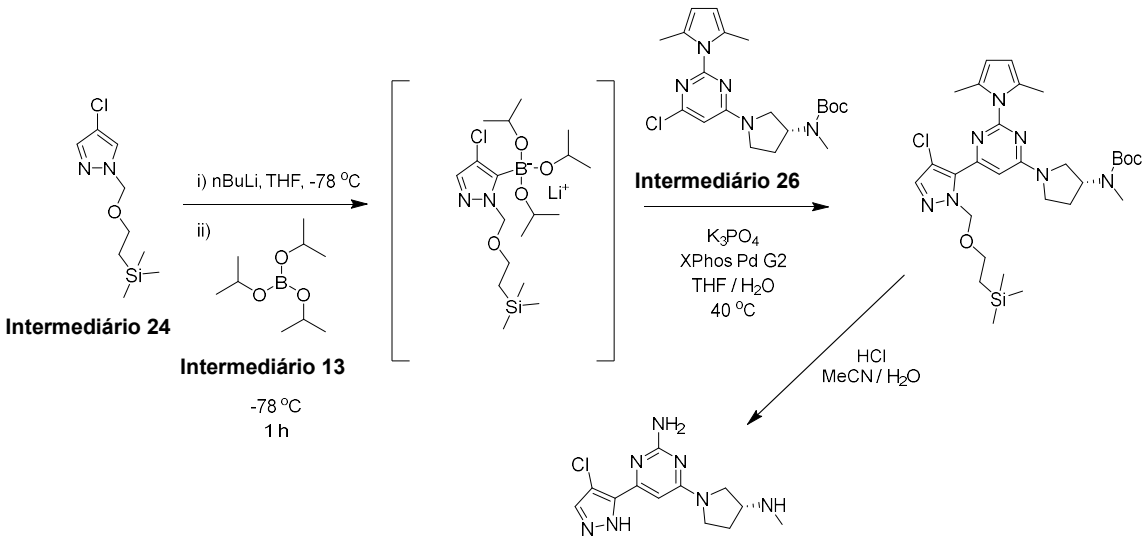
[0227] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 518 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 2,58 min, 254 nm.

[0228] Para uma solução de *(R)*-(1-(2-amino-6-(4-etil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (87 mg, 0,17 mmol) dissolvido em 1,4-dioxano (4 ml) foi adicionada solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 1,26 ml, 5,04 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 45 min, depois concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi coevaporado de tolueno. O resíduo foi purificado pelo Método de purificação H para produzir (*R*)-4-(4-etil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 4-2 (16 mg, 33%).

[0229] Os dados para Exemplo 4-2 estão na Tabela 3.

Rota J

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 4-3, (*R*)-4-(4-cloro-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0230] A um frasco de micro-ondas purgado com nitrogênio foi adicionado 4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (Intermediário 24) (646 mg, 2,78 mmol) dissolvido em THF (3,7 ml). A solução foi resfriada a -78 °C e solução de *n*-butil-lítio

em hexanos (2,5 M, 1,22 ml, 3,05 mmol) foi adicionada gota a gota ao longo de um período de 10 minutos antes da adição de borato de tri-isopropila (Intermediário 13) (0,7 ml, 3,05 mmol), adicionado de uma maneira semelhante gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 hora. K_3PO_4 aquoso (0,5 M, 7,22 ml, 3,61 mmol) foi então adicionado à mistura de reação seguido por *(R)*-(1-(6-cloro-2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 26) (338 mg, 0,83 mmol) e pré-catalisador XPhos Pd G2 (CAS: 1310584-14-5) (66 mg, 0,08 mmol). O frasco de micro-ondas foi então selado e aquecido a 40 °C convencionalmente com agitação durante 1,5 h. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de água (49 ml) e NH_4Cl aquoso saturado (1 ml) e extraída com o uso de acetato de etila (50 ml). A camada aquosa foi ainda extraída com acetato de etila (2 x 50 ml) e as fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi então purificado com o uso de cromatografia em coluna (sílica, 0 a 25% de acetato de etila em éter de petróleo) para produzir *(R)*-(1-(6-(4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (440 mg, 87%).

[0231] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 602/604 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,13 min, 254 nm.

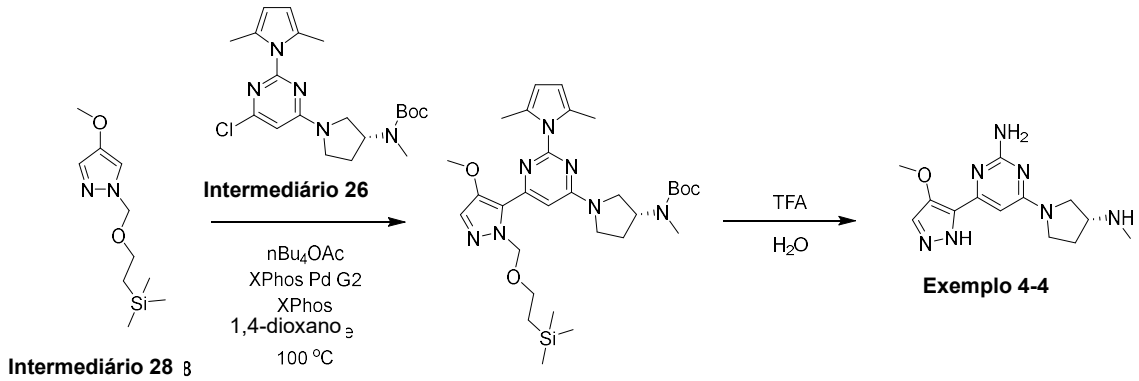
[0232] Para uma solução de *(R)*-(1-(6-(4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (50 mg, 0,08 mmol) dissolvido em MeCN (0,83 ml) foi adicionado HCl aquoso (4 M, 1,25 ml, 5 mmol) A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 h e a 40 °C durante 2 h. Uma reação idêntica na mesma escala foi executada em paralelo, pelo que a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. As duas misturas de reação foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi coevaporado de

tolueno para remover traços de água e, em seguida, purificado pelo Método de purificação I para produzir (*R*)-4-(4-cloro-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 4-3 (3,7 mg, 8%).

[0233] Os dados para Exemplo 4-3 estão na Tabela 3.

Rota K

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 4-4, (*R*)-4-(4-metóxi-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0234] O 1,4-dioxano foi desgaseificado passando uma corrente de nitrogênio pelo líquido por 15 min. Um frasco de micro-ondas de 5 ml contendo uma barra de agitação foi lavado com uma corrente de nitrogênio por 5 min, e então fechado. Ao frasco de micro-ondas foi adicionado (nesta ordem): *(R)*-(1-(6-cloro-2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 26) (107 mg, 0,26 mmol), 4-metóxi-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (Intermediário 28) (102 mg, 0,45 mmol), acetato de tetrabutilamônio (198 mg, 0,66 mmol) (muito higroscópico!), XPhos (CAS: 564483-18-7) (13 mg, 0,03 mmol) e pré-catalisador XPhos Pd G2 (CAS: 1310584-14-5) (9 mg, 0,01 mmol). O frasco foi brevemente lavado novamente com uma corrente de nitrogênio e o 1,4-dioxano desgaseificado (3 ml) foi adicionado. O frasco foi selado e aquecido com agitação a 100 °C em uma placa de aquecimento durante 66 h. A reação foi repetida em uma escala semelhante e as duas soluções de reação foram combinadas com o uso de acetato de etila e concentradas

em sílica flash (10 ml) *a vácuo*. O pó resultante foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 20% a 60% de EtOAc em iso-hexano) para produzir *(R)*-(1-(2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-6-(4-metóxi-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (197 mg, 63%) como um óleo.

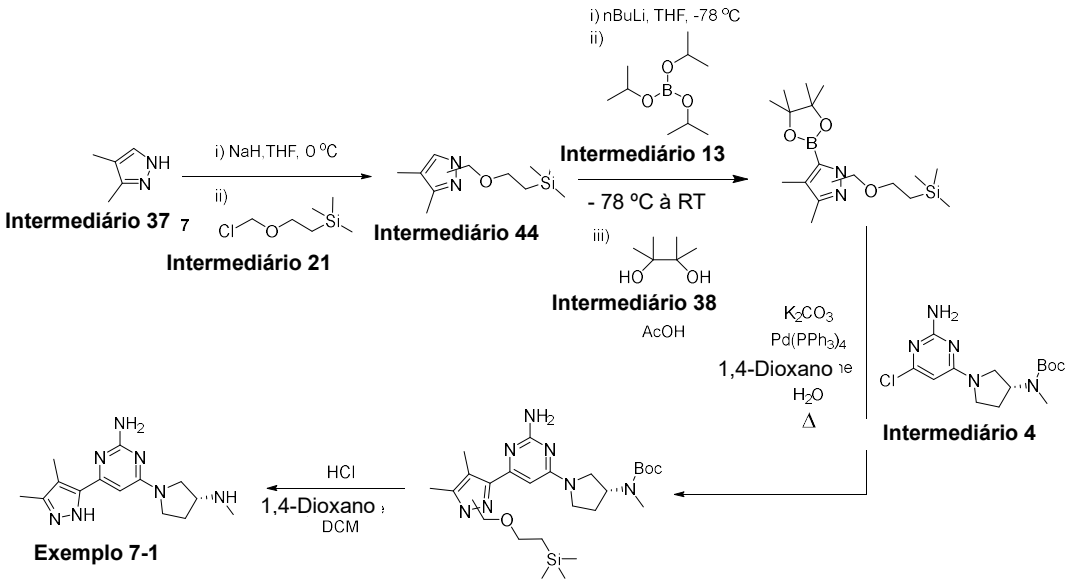
[0235] LCMS (Sistema 5, Método H): m/z 598 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 2,21 min, 205 nm.

[0236] Uma mistura de ácido trifluoroacético (2,7 ml) e água (0,3 ml) foi preparada e adicionada a *(R)*-(1-(2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-6-(4-metóxi-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (197 mg, 0,33 mmol) para produzir uma solução, que foi agitada à RT sob uma atmosfera de nitrogênio durante 24 h. A solução vermelha escura/preta foi diluída com um volume igual de tolueno e concentrada *a vácuo*. O resíduo foi coevaporado de tolueno para produzir um óleo escuro que solidificou lentamente em repouso para produzir um sólido vermelho/preto. O sólido foi purificado pelo Método de purificação J para produzir (*R*)-4-(4-metóxi-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina Exemplo 4-4 (17 mg, 17%) como um sólido.

[0237] Os dados para Exemplo 4-4 estão na Tabela 3.

Rota L

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 7-1, Dicloridrato de (*R*)-4-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0238] 3,4-Dimetil-1*H*-pirazol (496 mg, 5,0 mmol) foi dissolvido em THF (20 ml), suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral (60%, 400 mg, 10 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada a 0 °C durante 1 h. (2-(Clorometóxi) etil)trimetilsilano (Intermediário 21) (1,15 ml, 6,5 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à RT de um dia para o outro. A mistura de reação foi particionada entre água (25 ml) e EtOAc (40 ml) e a fase aquosa foi extraída adicionalmente com EtOAc (3 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (fase normal SiO_2, 0% a 100% de EtOAc em iso-hexano) para produzir uma mistura de ~ 1:1 de 3,4-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol e 4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (Intermediário 44) (1100 mg, 97%) como um óleo.

[0239] Os dados para o Intermediário 44 estão na Tabela 2.

[0240] Uma solução de uma mistura de ~ 1:1 de 3,4-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol e 4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (Intermediário 44) (453 mg, 2,0 mmol) dissolvida em THF (10 ml) foi resfriada a -78 °C. A esta solução foi adicionada solução de *n*-butil-lítio em hexanos (2,5 M, 2,0 ml, 5,0 mmol) e a mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 h. À mistura de reação foi então adicionado borato de tri-isopropila (Intermediário 13) (1,21 ml, 6,0

mmol) como uma solução em THF (1 ml) a -78 °C, e a mistura resultante foi agitada durante 1 h, em seguida, deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. 2,3-Dimetilbutano-2,3-diol (Intermediário 38) (355 mg, 3,0 mmol) foi adicionado seguido por ácido acético (0,34 ml, 6,0 mmol) adicionado 10 minutos depois e a mistura resultante foi agitada por mais 10 min. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado para produzir uma mistura regioisomérica de 3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol e 4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol como um óleo, que foi usado diretamente na reação seguinte.

[0241] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 252 (ácido borônico - 18)$^+$ (ES$^+$), a 2,72 min, 254 nm.

[0242] Uma mistura de carbonato de potássio (276 mg, 2,0 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) (CAS: 95464-05-4) (116 mg, 0,10 mmol), uma mistura regioisomérica de 3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol e 4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol (352 mg, 1,0 mmol) e *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4) (328 mg, 1,0 mmol) em 1,4-dioxano (2,2 ml) e água (0,10 ml) foi aquecida a 110 ºC e mantida a essa temperatura de um dia para o outro. A mistura de reação foi então particionada entre DCM (5 ml) e água (5 ml), e a fase aquosa foi extraída adicionalmente com DCM (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo foi purificado pelo Método de purificação K para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila ou *(R)*-(1-(2-amino-6-(3,4-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila ou uma mistura de ambos os isômeros (6 mg, 1%).

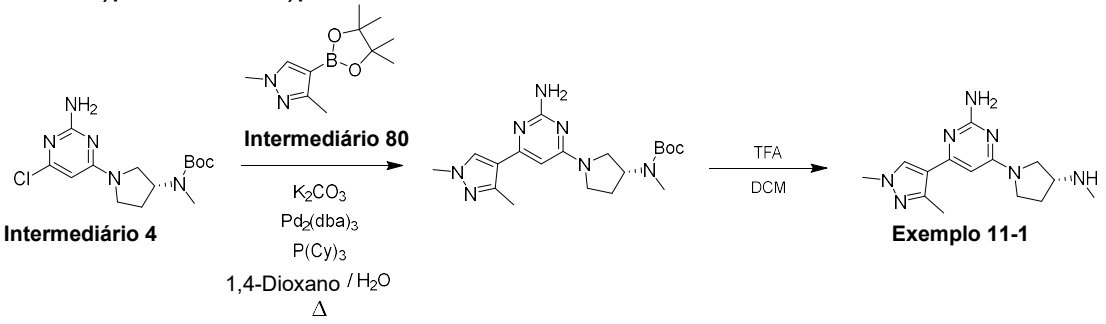
[0243] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 518 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,55 min, 254 nm.

[0244] *(R)*-(1-(2-amino-6-(4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila ou *(R)*-(1-(2-amino-6-(3,4-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila ou uma mistura de ambos os isômeros (6 mg, 0,01 mmol) foi dissolvido em DCM (2 ml) e solução de HCl em 1,4-dioxano foi adicionado (4 M, 0,01 ml, 0,0400 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e o precipitado resultante foi removido por filtração para produzir (*R*)-4-(3,4-dimetil-1*H*dicloridrato de -pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 7-1 (3 mg, 72%).

[0245] Os dados para Exemplo 7-1 estão na Tabela 3.

Rota M

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 11-1, ((*R*)-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



[0246] *(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4) (1,0 g, 3,00 mmol), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Intermediário 80) (0,87 g, 3,90 mmol), K_2CO_3 (1,65 g, 12,0 mmol) e água (4,0 ml) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (16,0 ml) sob nitrogênio e desgaseificados por 20 min. Triciclo-hexilfosfina (0,12 g, 0,4 mmol) e tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (CAS: 51364-51-3) (274 mg, 0,32 mmol) foram

adicionados sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura foi agitada a 90 °C por 12 h. A mistura de reação foi particionada entre H_2O (40 ml) e EtOAc (25 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Al_2O_3 ativado de fase normal, 0% a 10% de MeOH em DCM) para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (1,0 g, 86%) como um sólido.

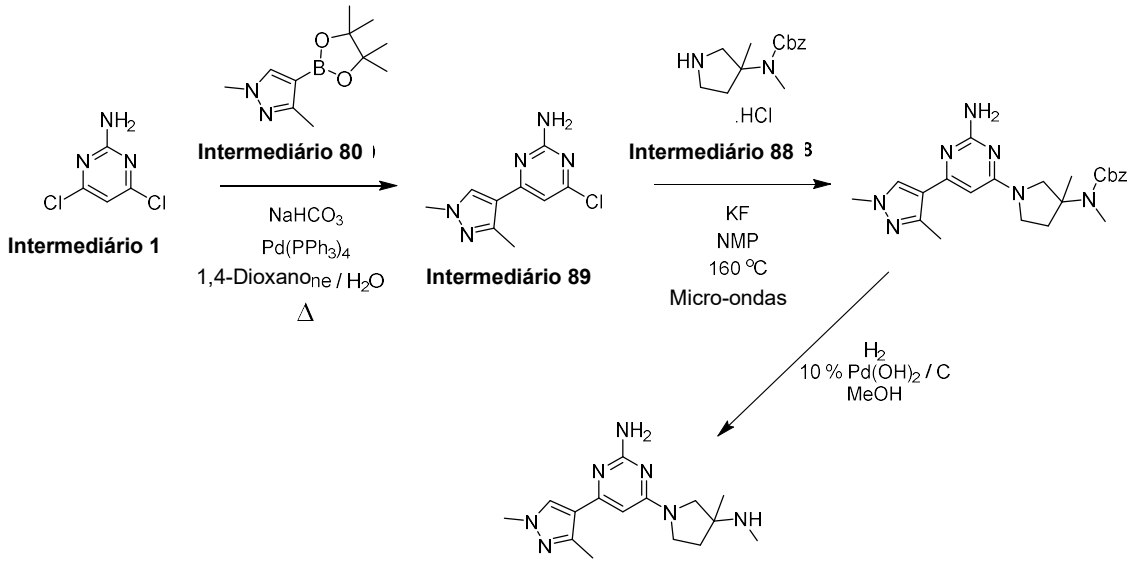
[0247] LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 388 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,53 min, 202 nm.

[0248] (*R*)-(1-(2-amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (1,0 g, 2,58 mmol) foi dissolvido em DCM (20 ml), TFA (5 ml) foi adicionado a 0 °C e a mistura foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com pentano (2 x 10 ml). O resíduo foi purificado pelo Método de purificação L para fornecer ((*R*)-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 11-1 (500 mg, 68%) como um sólido.

[0249] Os dados para Exemplo 11-1 estão na Tabela 3.

Rota N

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 11-7, 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina



Exemplo 11-7

[0250] 4,6-Dicloropirimidin-2-amina (Intermediário 1) (500 mg, 3,06 mmol), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Intermediário 80) (0,68 g, 3,07 mmol) e $NaHCO_3$ (0,967 g, 9,20 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de 1,4-dioxano (10 ml) e água (2 ml) sob nitrogênio e a mistura resultante foi desgaseificada por 20 min. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (CAS: 95464-05-4) (0,355 g, 0,306 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura resultante foi agitada a 50 a 70 °C durante 12 h. A mistura de reação foi então dividida entre H_2O (40 ml) e EtOAc (40 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Al_2O_3 ativado de fase normal, 20% de acetato de etila em hexano) para produzir 4-cloro-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (Intermediário 89) (250 mg, 22%) como um sólido.

[0251] Os dados para o Intermediário 89 estão na Tabela 2.

[0252] Cloridrato de metil(3-metilpirrolidin-3-il) carbamato de benzila (Intermediário 88) (222 mg, 0,78 mmol) e 4-cloro-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (Intermediário 89) foram dissolvidos em *N*-metil-2-pirrolidinona (8 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e fluoreto de potássio (156 mg, 2,68 mmol) foi

adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada a 160 °C durante 4 h com o uso de um micro-ondas CEM. A mistura foi então dividida entre H_2O (35 ml) e EtOAc (25 ml), e a camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido *a vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Al_2O_3 ativado neutro de fase normal, 2% a 6% de MeOH em EtOAc) para produzir (1-(2-amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilpirrolidin-3-il) (metil) carbamato de benzila (190 mg, 49%) como um sólido.

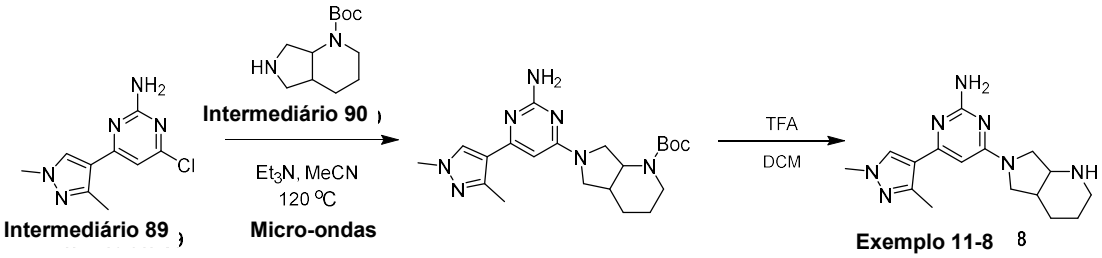
[0253] LCMS (Sistema 3, Método E): m/z 436 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,83 min, 247 nm.

[0254] (1-(2-amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilpirrolidin-3-il)(metil)carbamato de benzila (190 mg, 0,44 mmol) foi dissolvido em MeOH (15 ml) e hidróxido de paládio a 10% sobre carbono (50 % de umidade, 100 mg) foi adicionado. O recipiente foi então purgado com hidrogênio e agitado sob uma atmosfera de hidrogênio a 25 °C durante 6 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, lavando o catalisador com MeOH, e o filtrado foi concentrado *a vácuo* para produzir o produto bruto, que foi triturado com pentano (2 x 2 ml) para remover impurezas não polares. O produto foi purificado pelo Método de purificação M seguido pelo Método de purificação N para produzir 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 11-7 Isômero 1 (19 mg, 15%) como um sólido e 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 11-7 Isômero 2 (20 mg, 15%) como um sólido.

[0255] Os dados para Exemplo 11-7 Isômero 2 estão na Tabela 3.

Rota O

Procedimento típico para a preparação de pirimidinas conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 11-8, 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(octa-hidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-amina



[0256] 4-cloro-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (Intermediário 89) (150 mg, 0,672 mmol) foi dissolvido em MeCN:TEA (1: 1, 10 ml) e octa-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 90) (228 mg, 1,01 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 120 °C durante 6 h com o uso de um micro-ondas CEM. A mistura de reação foi concentrada *a vácuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Neutral Al_2O_3, 0% a 10% de MeOH: DCM) para produzir 6-(2-amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-il) octa-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butila como um sólido (150 mg, 54%).

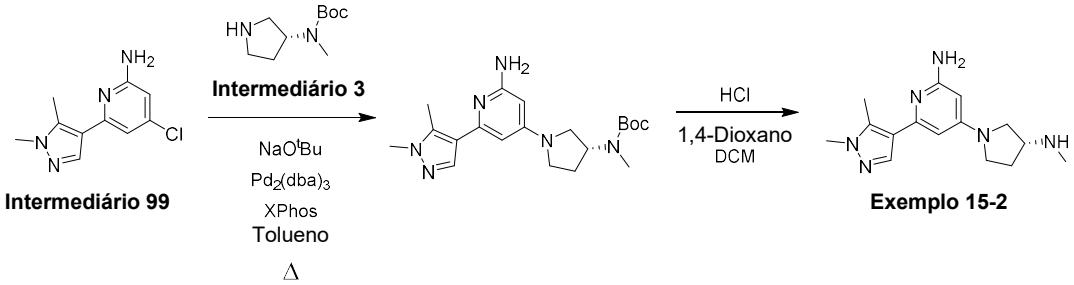
[0257] LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 414 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 3,75 min, 254 nm.

[0258] 6-(2-amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)octa-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butila (150 mg, 3,63 mmol) foi dissolvido DCM (10 ml) e TFA (2 ml) foi adicionado a 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 1 h em temperatura ambiente, em seguida, concentrada *a vácuo* e o resíduo foi triturado com pentano (2 x 10 ml) para produzir o produto bruto. O produto bruto foi purificado pelo Método de purificação O seguido pelo Método de purificação P para produzir 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(octa-hidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 11-8 Isômero 1 (20 mg, 18%) e 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(octa-hidro-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-amina, Exemplo 11-8 Isômero 2 (10 mg, 9%).

[0259] Os dados para Exemplo 11-7 Isômero 1 e Isômero 2 estão na Tabela 3.

Rota P

Procedimento típico para a preparação de piridinas, conforme exemplificado pela preparação do Exemplo 14-1, Dicloridrato de (*R*)-6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il) piridin-2-amina



[0260] Para um frasco de micro-ondas purgado com nitrogênio contendo XPhos (CAS: 564483-18-7) (93 mg, 0,19 mmol), 4-cloro-6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il) piridin-2-amina (Intermediário 99) (210 mg, 0,94 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (CAS: 51364-51-3) (86 mg, 0,09 mmol) e (*R*)-metil(pirrolidin-3-il) carbamato (Intermediário 3) (208 mg, 1,04 mmol) foi adicionado tolueno (5 ml). O recipiente de reação foi purgado com nitrogênio e *terc*-butóxido de sódio (272 mg, 2,83 mmol) foi adicionado. O recipiente foi então selado e aquecido convencionalmente a 110 °C durante 16 h. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc (5 ml) e água (5 ml) e a fase aquosa foi extraída adicionalmente com EtOAc (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (fase normal SiO_2, 0% a 10% de MeOH em DCM) para produzir o produto bruto que foi posteriormente purificado pelo Método de purificação Q para produzir *(R)*-(1-(2-amino-6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (5 mg, 1%) como um óleo.

[0261] LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 387 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,07 min, 254 nm.

[0262] *(R)*-(1-(2-amino-6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butila (5 mg, 0,010 mmol) foi dissolvido em DCM (2 ml), solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 0,01 ml, 0,06 mmol) foi adicionado e a mistura

resultante foi agitada à RT de um dia para o outro. Após este tempo, o precipitado branco foi filtrado para produzir (*R*)-6-(1,5-dimetil-1*H*dicloridrato de -pirazol-4-il)-4-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il) piridin-2-amina, Exemplo 14-1 (3 mg, 78%).

[0263] Tabela 2 - Intermediários

Tabela 2				
Número intermediário	Nome	Rota Sintética	Intermediários usados	Dados
1	4,6-Dicloropirimidin-2-amina	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 56-05-3
2	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 844501-71-9
3	*(R)*-metil (pirrolidin-3-il) carbamato de *terc*-Butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 392338-15-7
4	*(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-Butila	B (Etapa 1)	1 e 3	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 328 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,77 min, 240 nm
5	1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 847818-74-0
6	1-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1020174-04-2
7	3-bromo-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1224194-42-6
8	Bis(pinacolato)diboro	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 73183-34-3
9	3-Metil-1-(tetra-hidro-2*H*-	-	-	Comercialmen

	piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol			te disponível, CAS: 1486485-62-4
10	3-ciclopropil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1486485-57-7
11	5-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-3-carbaldeído	-	-	Comercialmente disponível, Alichem (China) Co. Ltd. Código do produto: 049000432
12	5-Bromo-3-(difluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	1	11	^{1}H NMR (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 6,62 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), 0,01 - -0,05 (m, 9H).
13	Borato de tri-isopropila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 5419-55-6
14	3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 129768-30-5
15	Ácido 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico	2	14	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 179 $(MH)^-$ (ES^-), a 2,47 min, 230 nm
16	3-etóxi-3-oxopropanoato de potássio	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 6148-64-7
17	Cloridrato de guanidina	-	-	Comercialmen

				te disponível, CAS: 50-01-1
18	*(R)*-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc-Butila*	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 122536-77-0
19	4-Metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1492954-33-2
20	4-etil-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 17072-38-7
21	(2-(Clorometóxi)etil)trimetilsilano	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 76513-69-4
22	4-Etil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	20 e 21	^{1}H NMR (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,36 (s, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 3H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), -0,01 - -0,09 (m, 9H).
23	4-cloro-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 15878-00-9
24	4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	23 e 21	^{1}H NMR (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 0,95 - 0,83 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

25	Hexano-2,5-diona	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 110-13-4
26	*(R)*-(1-(6-cloro-2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-Butila	4	1, 25 e 3	LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 406/408 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,72 min, 254 nm
27	4-metóxi-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 14884-01-6
28	4-metóxi-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	27 e 21	LCMS (Sistema 5, Método H): m/z 229 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,47 min, 205 nm
29	Ácido 4-Metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 82231-51-4
30	5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de Etila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 4027-57-0
31	ácido 1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico	5	29	LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 141 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,23 min, 235 nm
32	ácido 1-(difluorometil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1004643-64-4
33	4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de Etila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 06/12/6076
34	ácido 1,4-Dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico	5	33	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 141

				$(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,49 min, 237 nm
35	2-cloro-2,2-difluoroacetato de sódio	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1895-39-2
36	ácido 1-(difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico	6	33 e 35	LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 177 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,12 min, 202 nm
37	3,4-Dimetil-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 2820-37-3
38	2,3-Dimetilbutano-2,3-diol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 76-09-5
39	4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 15878-08-7
40	3-etil-4-metil-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 7231-33-6
41	3-Iodo-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1426424-00-1
42	Borato de trimetila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 121-43-7
43	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-1*H*-indazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 937366-55-7
44	Mistura de 3,4-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol e 4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	L (Etapa 1)	37 e 21	^{1}H NMR (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,26, 7,24 (2 x s, 1H), 5,37, 5,29 (2 x s, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H),

				2,24, 2,20 (2 x s, 3H), 2,01 - 1,98 (m, 3H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), -0,02, -0,03 (2 x s, 9H).
45	*(R)*-(1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il) carbamato de *terc*-Butila	B (Etapa 1)	1 e 18	LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 314/316 (M+H) + (ES +), a 1,86 min, 254 nm
46	Mistura de 4-cloro-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol e 4-cloro-5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	39 e 21	LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 189/191 $(M\text{-}SiMe2+H)^+$ (ES^+), a 3,08 min, 254 nm
47	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 269410-08-4
48	1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 761446-44-0
49	1-Etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 847818-70-6
50	1-Ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1151802-22-0
51	1-Ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1002309-48-9
52	1-(Difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1206640-82-5
53	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS:

				1046831-98-4
54	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1049730-42-8
55	2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il) etan-1-ol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1040377-08-9
56	1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 847818-71-7
57	1-(Oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1339890-99-1
58	3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il) propanonitrila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1022092-33-6
59	2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il) acetonitrila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1093307-35-7
60	3-Oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 98977-36-7
61	4-Bromo-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 2075-45-8
62	Cloroformato de etila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 541-41-3
63	3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de etila	7	60, 61, 62 e 8	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 350 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 4,14 min, 202 nm
64	Cloridrato de azetidin-3-il(metil)carbamatode *terc*-butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 943060-59-1
65	(1-(2-amino-6-	B	1 e 64	LCMS

	cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)(metil) carbamato de *ter*c-Butila	(Etapa 1) (DIPEA usado em vez de TEA)		(Sistema 4, Método F): m/z 258/260 (M-56+H) + (ES+), a 1,97 min, 254 nm
68	3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 936250-20-3
69	4-bromo-3-etil-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 15802-79-6
70	3,4-Diidro-2*H*-pirano	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 110-87-2
71	4-bromo-3-etil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol	8	69 e 70	^{1}H NMR (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 1,22 - 1,29 (m, 3H), 1,50 - 1,75 (m, 4H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 2,58 - 2,79 (m, 2H), 3,99 - 4,16 (m, 2H), 5,23 - 5,32 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
72	3-etil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	D (Etapa 1)	71 e 8	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 307 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 4,47 min, 202 nm
73	3-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1983152-92-6
74	3-Ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 957345-32-3

75	4-Bromo-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1451392-65-6
76	4-Bromo-3-(difluorometil)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol	8	75 e 70	LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 281/283 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,70 min, 270 nm
77	3-(Difluorometil)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	D (Etapa 1)	76 e 8	LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 329 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 1,88 min, 228 nm
78	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1218790-40-9
79	3,5-Dimetil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1126779-11-0
80	1,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1046832-21-6
81	3-etil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1619991-78-4
82	3-Ciclopropil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1257637-82-3
83	1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1218790-53-4
84	4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 287922-71-8
85	4-bromo-1-(difluorometil)-	-	-	Comercialmen

	3-metil-1*H*-pirazol			te disponível, CAS: 1215295-92-3
86	3-Amino-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1158758-59-8
87	Cloroformato de benzila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 501-53-1
88	Cloridrato de metil(3-metilpirrolidin-3-il)carbamato de benzila	9	86 e 87	LCMS (Sistema 3, Método C): m/z 249 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 7,99 min, 202 nm
89	4-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	M (Etapa 1)		LCMS (Sistema 3, Método E): m/z 224/226 $(M+H)^+$ (ESI +ve), a 2,79 min, 254 nm
90	octa-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 159877-36-8
91	1,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1036991-40-8
92	4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 327099-80-9
93	4-bromo-1-(difluorometil)-5-metil-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1243250-04-5
94	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo [1,2-b] pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1314138-13-0
95	1,3,5-Trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 844891-04-9

98	4,6-Dicloropiridin-2-amina	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 116632-24-7
99	4-cloro-6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il) piridin-2-amina	Q	98 e 91	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 223/225 (M+H)+ (ESI +ve), a 3,00 min, 234 nm.
100	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclopent-2-en-1-ona	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1370008-65-3
101	3-etil-1*H*-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 13808-71-4
102	3-Etil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	101 e 21	LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 169 (M-$SiMe_2$+ H)$^+$ (ES^+), a 2,39 min, 200-400 nm
103	(*S*)-metil(pirrolidin-3-il) carbamato de *terc*-Butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 169750-01-0
104	*N,*3-Dimetilpirrolidin-3-amina	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 685879-85-0
105	Azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 91188-13-5
106	Dicloridrato de N,3-dimetilazetidin-3-amina	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 2170250-39-0
107	hexa-hidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *ter*c-Butila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 185693-02-1
108	(4a*R*, 7a*R*)-octa-hidro-1*H*-	-	-	Comercialmen

	pirrolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *ter*c-Butila			te disponível, CAS: 186201-89-8
109	4-formil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 179692-09-2
110	1-(clorometil)-4-metoxibenzeno	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 824-94-2
111	Ácido 4-(Difluorometil)-1-(4-metóxi-benzil)-1*H* -pirazol-3-carboxílico	10	109 e 110	LCMS (Sistema 1, Método B): sem íon com massa, a 1,50 min, 235 nm.
112	4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 934758-94-8
113	1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato	8	112 e 70	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 293 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,21 min, 202 nm
114	1-(tetra-hidro-2*H*ácido -piran-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico	2	113	LCMS (Sistema 2, Método E): m/z 265 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,82 min, 202 nm
115	4-Fluoro-1H-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 35277-02-2
116	4-Fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	115	^{1}H NMR (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 0,02 (s, 9H), 0,84 - 0,94 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 5,29 - 5,34 (m, 2H), 7,36 - 7,39 (m, 1H),

				7,42 - 7,45 (m, 1H).
117	*(R)*-(1-(2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-6-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de *terc-Butila*	K (Etapa 1)	116 e 26	LCMS (Sistema 4, Método F): m/z 586 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,12 min, 254 nm
118	*(R)*-(1-(2-amino-6-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il) pirrolidin-3-il)(metil)carbamato *terc-Butila*	11	117	LCMS (Sistema 5, Método H): m/z 508 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,84 min, 205 nm
119	azetidin-3-il (metil) carbamato de *terc-Butila*	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 577777-20-9
120	Ácido 4-bromo-1*H*pirazol-3-carboxílico,	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 13745-17-0
121	Ácido 4-(metiltio)-1H-pirazol-3-carboxílico	12		LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 159 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,22 min, 230 nm
122	Ácido 4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 89831-40-3
123	3-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 864239-61-2
124	Mistura 1:1 de 3-metil-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol e 5-metil-4-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	123	LCMS (Sistema 4, Método F): sem íon com massa, a 2,59min, 254 nm
125	Ácido 4-fluoro-5-metil-1H-	-	-	Comercialmen

	pirazol-3-carboxílico			te disponível, CAS: 681034-58-2
126	Ácido 4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 29400-84-8
127	Ácido 4-metóxi-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	13	30	LCMS (Sistema LCMS 2, Método E): m/z 241 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,71 min, 232 nm
128	3-(Difluorometil)-4-metil-1H-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1245772-27-3
129	Ácido (3-(difluorometil)-4-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)borônico	14	128	LCMS (Sistema LCMS 2, Método E): m/z 261 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,06 min, 234 nm
130	4-Metil-3-trifluorometilpirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 153085-14-4
131	4-metil-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-pirazol	3	130	LCMS (Sistema LCMS 4, Método F): sem íon com massa, a 2,68 min, 254 nm
132	Ácido 5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 681034-63-9
133	3-cloro-4-metil-1H-pirazol	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 134589-56-3
134	3-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-	3	133	LCMS (Sistema

	pirazol contém algum regioisômero			LCMS 4, Método F): sem íon com massa, a 2,57 min, 254 nm
135	Ácido 4,5-dicloro-1H-pirazol-3-carboxílico	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 115964-19-7
136	Ácido 5-cloro-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	-	-	Comercialmente disponível, CAS: 1934369-17-1

[0264] Tabela 3 - Exemplos de compostos

Tabela 3

x. º.	Nome	Método Sintético e Intermediários Usado	Método de Isolamento	H NMR	CMS Sistema e Método	Dados LCMS
-1	(*R*)-4-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	A 1, 2 e 3	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,70 - 1,91 (m, 1H), 1,97 - 2,19 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,94 - 3,78 (m, 5H), 5,95 (br. s,	Sistema 2 Método E	/z 260 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,69 min, 240 nm

				2H), 6,28 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,67 (br. s, 1H), 13,05 (br. s, 1H) Um próton permutável não observado.		
-2	(*R*)-4-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina Dicloridrato de	B 1, 3 e 5	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,23 - 2,40 (m, 2H), 2,56 - 2,63 (m, 3H), 3,64 - 3,73 (m, 1H), 3,81 - 3,96 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 6,47 (s,	istema 2 étodo E	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,01 min, 202 nm

				1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,33 - 9,61 (m, 2H), 9,78 (br. s, 1H), 12,89 (br. s, 1H) m próton permutável não observado.		
-1	(*R*)-4-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	C 4 e 6	R P HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,65 - 1,84 (m, 1H), 1,93 - 2,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,02 -	istema 3 étodo D	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,91 min, 202 nm

				3,24 (m, 2H), 3,24 - 3,62 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,93 (br. s, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H) Um próton permutável não observado.		
-2	Dicloridrato de (*R*)-4-(1-(Difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D 7, 8 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,25 - 2,44 (m, 2H), 2,56 - 2,65 (m, 3H),	istema 4 étodo G	/z 310 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,32 min, 254 nm

				3,64 - 3,78 (m, 1H), 3,79 - 4,03 (m, 4H), 6,83 - 6,89 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,97 (t, J = 57,8 Hz, 1H), 8,51 - 8,56 (m, 1H), 9,29 - 9,87 (m, 2H), 12,24 - 12,44 (m, 1H) Dois prótons permutáveis não observados.		
-1	(*R*)-4-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)	E 4 e 9	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metan	istema 3 étodo	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,99

	pirrolidin-1-il) pirimidin-2-amina			ol-d4) δ 1,81 - 2,02 (m, 1H), 2,16 - 2,36 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 3,33 - 3,44 (m, 2H), 3,46 - 3,58 (m, 1H), 3,59 - 3,83 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,57 (s, 1H) Quatro prótons permutáveis não observados.	D	min, 240 nm
-2	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-Ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-	D (Etapas 2 e 3) 10 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,71 - 0,77 (m,	istema 4 étodo G	/z 300 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,45 min, 254 nm

	2-amina			2H), 0,99 - 1,06 (m, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 4H), 3,78 - 3,96 (m, 5H), 6,59 - 6,64 (m, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 1H), 9,35 - 9,89 (m, 2H), 12,07 - 12,18 (m, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
-3	(*R*) -4-(3-	F	C romatogr	H	istema	/z 310

	(Difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	12, 13 e 4	afia RP	NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 2,20 - 2,47 (m, 1H), 2,47 - 2,68 (m, 1H), 2,71 - 2,87 (m, 3H), 3,78 - 4,20 (m, 5H), 6,71 - 6,79 (m, 1H), 6,87 - 7,21 (m, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 1H). uatro prótons permutáveis não observados.	4 étodo G	(M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,46 min, 254 nm
-4	Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-(3-(Metilamino)	G 15, 16, 17 e 3	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metan	istema 2 étodo	/z 328 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,70

	pirrolidin-1-il)-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina			ol-d4) δ 2,21 - 2,66 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,70 - 4,16 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H) Seis prótons permutáveis não observados.	E	min, 243 nm
-5	(*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	G 1 5, 16, 17 e 18	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,76 - 1,99 (m, 1H), 2,07 - 2,34 (m, 1H), 3,40 - 3,88 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 7,14	istema 2 étodo E	/z 314 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,60 min, 202 nm

				(s, 1H) Cinco prótons permutáveis não observados. Um próton obscurecido pelo pico do solvente.		
-1	(*R*)-4-(4-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	H 1, 19 e 3	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,91 - 2,05 (m, 1H), 2,24 - 2,35 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,40 - 3,83 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H) Quatro próton	istema 2 étodo E	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,26 min, 241 nm

				s permutáveis não observados.		
-2	(*R*)-4-(4-etil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	I 2 2, 13 e 4	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,83 - 1,97 (m, 1H), 2,17 - 2,29 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,79 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,32 - 3,42 (m, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 3,57 - 3,81 (m, 2H), 6,12 (s,	istema 4 étodo G	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 3,21 min, 254 nm

				1H), 7,48 (s, 1H) Quatro prótons permutáveis não observados		
-3	(*R*)-4-(4-cloro-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	J 2 4, 13 e 26	R P HPLC	H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ 1,74 - 2,00 (m, 1H), 2,10 - 2,25 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,00 - 3,93 (m, 5H), 4,88 (br. S, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 1H) Dois prótons	istema 4 étodo G	/z 294/296 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,51 min, 254 nm

				permutáveis não observados.		
-4	(*R*)-4-(4-metóxi-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	K 2 8 e 26	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Óxido de Deutério) δ 2,29 - 2,42 (m, 1H), 2,53 - 2,67 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,74 - 3,89 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,02 - 4,11 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,68 (s, 1H). uatro prótons permutáveis	istema 4 étodo G	/z 290 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,15 min, 254 nm

				não observados.		
-5	(*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	G29, 16, 17 e 18 TFA/DCM usado na etapa final	Base livre gerada a partir do sal TFA	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,76 - 1,94 (m, 1H), 2,15 - 2,27 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,42 - 3,83 (m, 5H), 6,12 (s, 1H)), 7,45 (s, 1H) Cinco prótons permutáveis não observados.	Sistema 2 Método E	/z 260 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,90 min, 240 nm
-1	(*R*)-4-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-diformato de	G31, 16, 17 e 3 TFA/DCM usado na etapa	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,37 (s, 3H),	Sistema 2 Método E	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,06 min, 226 nm

	il)pirimidin-2-amina	final		2,45 - 2,64 (m, 2H), 2,75 - 2,84 (m, 3H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,63 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 4,11 (m, 6H), 6,53 - 6,58 (m, 1H), 6,78 (s, 1H) Cinco prótons permutáveis não observados.		
-2	(*R*)-4-(1-(Difluorometil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	G 3 2, 16, 17 e 3 T FA/DCM usado na etapa final	R P HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,68 - 1,86 (m, 1H), 1,92 - 2,10 (m,	istema 3 étodo D	/z 324 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,59 min, 240 nm

				1H), 2,29 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,01 - 3,26 (m, 2H), 3,38 - 3,64 (m, 3H), 6,07 (br. s, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,85 (t, J = 57,9 Hz, 1H) Um próton permutável não observado.		
-1	(*R*)-4-(1,4-Dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	G 3 4, 16, 17 e 3 T FA/DCM usado na etapa final	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,85 - 2,01 (m, 1H), 2,19 -	istema 2 étodo E	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,21 min, 241 nm

				2,32 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 3,34 - 3,43 (m, 2H), 3,47 - 3,59 (m, 1H), 3,60 - 3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
-2	(*R*)-4-(1-(Difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	G 3 6, 16, 17 e 3 T FA/DCM usado na etapa final	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,84 - 2,00 (m, 1H), 2,20 - 2,35 (m,	istema 3 étodo E	/z 324 (M+H)$^+$ (ES^+), a 2,60 min, 214 nm

				4H), 2,43 (s, 3H), 3,35 - 3,84 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
-1	Dicloridrato de (*R*)-4-(3,4-Dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2 -amina	L 37, 21, 13, 38 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,18 - 2,30 (m, 6H), 2,32 - 2,69 (m, 2H), 2,75 - 2,90 (m, 3H), 3,76 - 4,15 (m,	istema 4 étodo G	/z 288 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,96 min, 254 nm

				5H), 6,30 - 6,41 (m, 1H) eis prótons permutáveis não observados.		
-2	(*R*)-4-(4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	L 3 9, 21, 13, 38 e 4	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,24 - 2,44 (m, 4H), 2,46 - 2,65 (m, 1H), 2,77 - 2,86 (m, 3H), 3,73 - 4,15 (m, 5H), 6,80 - 6,89 (m, 1H) Quatro prótons permutáveis não	istema 4 étodo G	/z 308/310 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 3,13 min, 254 nm

				observados.		
-3	(*R*)-4-(3-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	L 40, 21, 13, 38 e 44	RP HPLC	H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,21 - 3,75 (m, 5H), 4,78 (br. s, 2H), 6,02 (s, 1H) ois prótons permu	istema 4 étodo G	/z 302 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 3,45 min, 254 nm

				táveis não observados.		
-4	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-(Metilamino)pirrolidin-1-il)-6-(2,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)pirimidin-2-amina	L 4 1, 21, 42 e 4 3 8 ausente	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,22 - 2,54 (m, 1H), 2,55 - 2,75 (m, 3H), 2,78 - 2,95 (m, 7H), 3,73 - 4,15 (m, 5H), 6,17 - 6,21 (m, 1H) Seis prótons permutáveis não observados.	Sistema 4 Método G	/z 300 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,62 min, 254 nm
-5	(*R*)-4-(2*H*Dicloridrato de -Indazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-	D (Etapas 2 e 3) 4 3 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,33 - 2,48	Sistema 4 Método G	/z 310 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,47 min, 254 nm

	il)pirimidin-2-amina			(m, 1H), 2,54 - 2,71 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,75 - 4,18 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 7,32 - 7,51 (m, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,82 - 7,94 (m, 1H), 8,36 - 8,51 (m, 1H) Seis prótons permutáveis não observados.		
-6	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-	I 4 4, 13 e 45	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,26	istema 4 étodo G	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,49 min, 254

	il)pirimidin-2-amina			(s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,44 - 2,67 (m, 2H), 3,82 - 3,95 (m, 3H), 4,02 - 4,12 (m, 2H), 6,33, 6,29 (2 x s, 1H). ete prótons permutáveis não observados.		nm
-7	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-(4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	I 4 6, 13 e 45	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,18 - 2,33 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,47 - 2,66 (m, 1H),	istema 4 étodo G	/z 294/296 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,53 min, 254 nm

				3,73 - 4,19 (m, 5H), 6,81, 6,86 (2 x s, 1H). ete próton s permu táveis não observ ados.		
-8	(*R*) -4-(3-Aminopirrol idin-1-il)-6-(3-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	L 4 0, 21, 13, 38 e 45	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metan ol-d4) δ 1,17 - 1,28 (m, 3H), 1,77 - 1,93 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 4H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 3,17 - 3,30 (m, 1H), 3,44 - 3,58 (m, 1H),	istema 4 étodo G	/z 288 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,91 min, 254 nm

				3,60 - 3,81 (m, 3H), 6,11 (s, 1H). Cinco prótons permutáveis não observados		
-1	(*R*)-4-(3-(Metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	C4 e 47 H Cl/dioxano usado na etapa final	R P HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,65 - 1,83 (m, 1H), 1,94 - 2,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,09 - 3,25 (m, 2H), 3,38 - 3,64 (m, 3H), 5,84 (br. s, 2H), 6,04 (s, 1H), 7,77 -	istema 2 étodo E	/z 260 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,70 min, 239 nm

				8,37 (m, 2H), 12,98 (br. s, 1H) Um próton permutável não observado.		
-2	(*R*)-4-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	C4 e 48	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,62 - 1,83 (m, 1H), 1,94 - 2,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,07 - 3,26 (m, 2H), 3,36 - 3,60 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,83 (br. s, 2H), 5,99 (s, 1H),	istema 2 étodo E	/z 274 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,85 min, 202 nm

				7,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) Um próton permutável não observado.		
-3	Dicloridrato de (*R*)-4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D (Etapas 2 e 3) 49 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,49 - 1,55 (m, 3H), 2,22 - 2,66 (m, 2H), 2,78 - 2,85 (m, 3H), 3,73 - 4,13 (m, 5H), 4,24 - 4,33 (m, 2H), 6,49 - 6,56 (m, 1H), 8,15 - 8,18 (m, 1H), 8,48 -	Sistema 4 Método G	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,24 min, 254 nm

				8,54 (m, 1H) Cinco prótons permutáveis não observados.		
-4	(*R*)-4-(1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	C4 e 50	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,91 - 1,10 (m, 4H), 1,65 - 1,83 (m, 1H), 1,93 - 2,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,06 - 3,59 (m, 5H), 3,68 - 3,80 (m, 1H), 5,83 (br. s, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,87	istema 2 étodo E	/z 300 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,09 min, 202 nm

				(s, 1H), 8,23 (s, 1H) Um próton permutável não observado.		
-5	(*R*)-4-(1-Ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	C4e51H Cl/dioxano usado na etapa final	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,81 - 2,00 (m, 3H), 2,16 - 2,30 (m, 1H), 2,38 - 2,64 (m, 7H), 3,29 - 3,42 (m, 3H), 3,45 - 3,80 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,21 (s, 1H) Três próton	istema 2 étodo E	/z 314 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,38 min, 202 nm

				s permutáveis não observados.		
-6	(*R*)-4-(1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	Etapa 4 e 52 HCl/dioxano usado na etapa final	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,65 - 2,13 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,13 - 3,25 (m, 2H), 3,39 - 3,66 (m, 3H), 5,95 (br. S, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,84 (t, J = 59,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,67 (s, 1H)	Sistema 2 Método E	/z 310 (M+H)$^+$ (ES^+), a 2,26 min, 202 nm
-7	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-(Metilamin	Etapas 2	Sólido isolado da etapa	H NMR (400	Sistema 4	/z 328 (M+H)$^+$

	o) pirrolidin-1-il)-6-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	e 3) 5 3 e 4	de desproteção	MHz, DMSO-d6) δ 2,19 - 2,45 (m, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 3H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 3,76 - 4,02 (m, 4H), 6,74 - 6,87 (m, 1H), 8,80 - 8,90 (m, 1H), 9,21 - 9,69 (m, 3H), 13,40 - 13,57 (m, 1H) Dois prótons permutáveis não observados.	étodo G	(ES$^+$), a 2,74 min, 254 nm
-8	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-(Metilamin	D (Etapas 2	Sólido isolado da etapa	H NMR (400	istema 4	/z 342 (M+H)$^+$

	o) pirrolidin-1-il)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	e 3) 5 4 e 4	de desproteção	MHz, Metanol-d4) δ 2,19 - 2,67 (m, 2H), 2,79 - 2,86 (m, 3H), 3,74 - 4,13 (m, 5H), 5,06 - 5,16 (m, 2H), 6,54 - 6,62 (m, 1H), 8,24 - 8,27 (m, 1H), 8,58 - 8,63 (m, 1H) Cinco prótons permutáveis não observados.	étodo G	(ES⁺), a 2,54 min, 254 nm
-9	(*R*)-2-(4-(2-Amino-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1*H*-	C 4 e 55	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,82 - 2,03	istema 2 étodo E	/z 304 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1,69 min, 242 nm

	pirazol-1-il) etan-1-ol			(m, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H), 2,43 - 2,49 (m, 3H), 3,33 - 3,56 (m, 3H), 3,58 - 3,78 (m, 2H), 3,91 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,18 (s, 1H) Quatro prótons permutáveis não observados.		
-10	(*R*) -4-(1-(2-metoxietil)-	C 4	R P HPLC	H NMR	istema 2	/z 318 (M+H)

	1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	e 56		(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,70 - 1,87 (m, 1H), 1,95 - 2,14 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,18 - 3,26 (m, 4H), 3,39 - 3,57 (m, 4H), 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 5,86 (br. s, 2H), 6,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H) Um próton permutável	étodo E	$^{+}$ (ES^{+}), a 1,96 min, 254 nm

				não observado.		
-11	(*R*)-4-(3-(Metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	C 4 e 57	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,84 - 2,01 (m, 1H), 2,17 - 2,33 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,33 - 3,80 (m, 5H), 4,99 - 5,12 (m, 4H), 5,52 - 5,66 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,28 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observ	istema 2 étodo E	/z 316 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,84 min, 202 nm

				ados.		
-12	(*R*)-3-(4-(2-Amino-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il) propanonitrila	C4 e 58	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,01 - 2,15 (m, 1H), 2,30 - 2,45 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51 - 3,74 (m, 4H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,26 (s, 1H) Três prótons	Sistema 2 Método E	/z 313 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,89 min, 240 nm

				permutáveis não observados.		
-13	Trifluoroacetato de (*R*)-2-(4-(2-amino-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetonitrila	C4 e 59	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,17 - 2,43 (m, 1H), 2,45 - 2,68 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,71 - 4,12 (m, 5H), 5,47 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.	Sistema 2 Método E	/z 299 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,88 min, 202 nm
-14	3-(4-(2-	C	RP HPLC	H	Sistema	/z 415

	amino-6-((*R*)-3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de etila	4 e 63 K_2CO_3 usado como base na Etapa 1		NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,11 - 1,26 (m, 3H), 1,44 - 1,63 (m, 1H), 1,72 - 1,83 (m, 2H), 1,94 - 2,21 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,83 - 2,99 (m, 1H), 3,09 - 3,26 (m, 3H), 3,41 - 3,62 (m, 3H), 3,84 - 3,95 (m, 1H), 3,99 - 4,31 (m, 4H), 5,84 (br. s, 2H), 6,03	2 método E	$(M+H)^+$ (ES^+), a 2,59 min, 202 nm

				(s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H) Um próton permutável não observado.		
-15	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	D (Etapas 2 e 3) 53 e 45	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,12 - 2,69 (m, 2H), 3,76 - 4,21 (m, 5H), 6,66 - 6,72 (m, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 1H), 9,01 - 9,08 (m, 1H) Seis prótons permutáveis não observ	Sistema 4 Método G	/z 314 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,40 min, 254 nm

				ados.		
-16	Ditrifluoroacetato 4-(3-(Metilamino) azetidin-1-il)-6-(1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	D (Etapas 2 e 3) 53 e 65 TFA/DCM usado na Etapa 3	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,78 (s, 3H), 4,22 - 4,51 (m, 3H), 4,53 - 4,73 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 1H), 8,98 - 9,08 (m, 1H) Cinco prótons permutáveis não observados.	Sistema I método G	/z 314 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,66 min, 254 nm
-17	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-	D (Etapas 2 e 3) 49 e 45	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,52 (t, J = 7,3	Sistema I método G	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,93 min, 254 nm

	amina			Hz, 3H), 2,12 - 2,38 (m, 1H), 2,40 - 2,64 (m, 1H), 3,74 - 3,95 (m, 3H), 3,97 - 4,18 (m, 2H), 4,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,49 - 6,54 (m, 1H), 8,17 - 8,21 (m, 1H), 8,51 - 8,58 (m, 1H) Seis prótons permutáveis não observado.		
-18	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-	D (Etapas 2 e 3)	Sólido isolado da etapa de	H NMR (400 MHz,	istema 4	/z 328 (M+H)$^+$ (ES$^+$),

	(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	54 e 45	desproteção	Metanol-d4) δ 2,13 - 2,36 (m, 1H), 2,42 - 2,67 (m, 1H), 3,73 - 3,97 (m, 3H), 3,98 - 4,20 (m, 2H), 5,06 - 5,16 (m, 2H), 6,54 - 6,59 (m, 1H), 8,23 - 8,27 (m, 1H), 8,57 - 8,63 (m, 1H) Seis prótons permutáveis não observados.	étodo G	a 2,22 min, 254 nm
-1	(*R*)-4-(5-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)	C4 e 68	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metan	istema 2 étodo	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,73

	pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina			ol-d4) δ 1,81 - 1,99 (m, 1H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,33 - 3,39 (m, 2H), 3,42 - 3,55 (m, 1H), 3,56 - 3,80 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H) Quatro prótons permutáveis não observados.	E	min, 244 nm
-2	(*R*)-4-(5-etil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-	E 4 e 72 K $_2CO_3$	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4)	istema 2 étodo E	/z 288 (M+H)$^+$ (ES^+), a 2,88 min,

	il)pirimidin-2-amina	usado como base na Etapa 1		δ 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,83 - 1,99 (m, 1H), 2,16 - 2,32 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,33 - 3,41 (m, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 3,57 - 3,84 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H) Quatro prótons permutáveis não observados.		202 nm
	(*R*)	C	R		S	

-3	-4-(5-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	4 e 73 K $_2CO_3$ usado como base na Etapa 1	P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,24 - 1,39 (m, 6H), 1,83 - 2,02 (m, 1H), 2,17 - 2,35 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,34 - 3,86 (m, 6H), 5,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H) Quatro prótons permutáveis não observados.	istema 3 étodo D	/z 302 (M+H) $^+$ (ES$^+$), a 2,25 min, 254 nm
-4	Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-	C 4 e 74	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 0,84 - 0,97	istema 3 étodo E	/z 300 (M+H) $^+$ (ES$^+$), a 2,08 min, 214 nm

	1-il)pirimidin-2-amina			(m, 2H), 1,06 - 1,18 (m, 2H), 2,03 - 2,18 (m, 1H), 2,20 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,68 (m, 1H), 2,77 - 2,86 (m, 3H), 3,71 - 4,11 (m, 5H), 6,42 - 6,56 (m, 1H), 8,06 (s, 1H) Seis prótons permutáveis não observados.		
-5	Trifluoroacetato de (R)-4-(5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-	E 4 e 77 D CM ausente	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,23	istema 2 étodo E	/z 310 (M+H) + (ES+), a 2,05 min, 202

	(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	na etapa 2		- 2,43 (m, 1H), 2,46 - 2,66 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,62 - 4,16 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 7,02 (t, J = 53,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H) Seis prótons permutáveis não observados.		nm
-6	(*R*)-4-(3-(Metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	C4 e 78	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,67 - 1,85 (m, 1H), 1,93 - 2,09 (m, 1H), 2,28	istema 3 étodo D	/z 328 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,36 min, 202 nm

				(s, 3H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,38 - 3,68 (m, 3H), 5,85 - 5,97 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 12,88 - 14,45 (br. s, 1 H) Um próton permutável não observado.		
-7	(*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-6-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	C4 5 e 68	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,80 - 1,94 (m, 1H), 2,14 - 2,29 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,40 -	istema 2 étodo E	/z 260 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,56 min, 202 nm

				3,84 (m, 5H), 5,96 (s, 1H)), 7,92 (s, 1H) Cinco prótons permutáveis não observados.		
0-1	Dicloridrato de (*R*)-4-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2	C4 e 79	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,21 - 2,41 (m, 7H), 2,47 (s, 3H), 3,35 - 3,57 (m, 3H), 3,58 - 3,80 (m, 2H), 5,84 (s, 1H) Quatro prótons	istema 3 étodo D	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,94 min, 242 nm

				permutáveis não observados.		
1-1	Dicloridrato de (*R*)-4-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2	M 4 e 80	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,66 - 1,82 (m, 1H), 1,94 - 2,09 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,04 - 3,25 (m, 2H), 3,38 - 3,58 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,72 - 5,89 (m, 3H), 8,03 (s, 1H) Um próton permutável não	istema 3 étodo D	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,01 min, 245 nm

				observado.		
1-2	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D (Etapas 2 e 3) 81 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,16 - 1,25 (m, 3H), 2,17 - 2,46 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 3H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 3,61 - 3,72 (m, 1H), 3,76 - 3,94 (m, 7H), 6,07 - 6,10 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,27 - 9,69 (m, 2H), 12,62 (br. s, 1H) Dois	istema 4 étodo G	S /z 302 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,38 min, 254 nm

				prótons permutáveis não observados.		
1-3	Dicloridrato de (*R*)-4-(3-Ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D (Etapas 2 e 3) 82 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,76 - 0,87 (m, 2H), 0,94 - 1,03 (m, 2H), 2,03 - 2,16 (m, 1H), 2,24 - 2,45 (m, 2H), 2,56 - 2,65 (m, 3H), 3,62 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,97 (m, 7H), 6,41 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),	Sistema 4 Método G	/z 314 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,47 min, 254 nm

				9,21 - 9,71 (m, 2H), 12,77 (br. s, 1H) Dois prótons permutáveis não observados.		
1-4	Dicloridrato de (*R*)-4-(1-Metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D (Etapas 2 e 3) 8 3 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,25 – 2,44 (m, 2H), 2,53 – 2,62 (m, 3H), 3,54 – 3,96 (m, 5H), 4,02 (s, 3H), 6,12 – 6,22 (m, 1H), 8,61 – 8,67 (m, 1H), 9,46 – 9,69 (m,	Sistema 4 Método G	/z 342 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,72 min, 254 nm

				2H), 9,87 – 9,99 (m, 1H), 13,09 – 13,21 (m, 1H) m próton permutável não observado.		
1-5	Dicloridrato de (*R*)-4-(2-Amino-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila	D 8 4, 8 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,23 - 2,44 (m, 2H), 2,56 - 2,65 (m, 3H), 3,58 - 3,72 (m, 1H), 3,73 - 3,96 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 8,73	istema 4 étodo G	/z 299 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,35 min, 254 nm

				(s, 1H), 9,08 - 9,62 (m, 2H), 13,20 (br. s, 1H) Dois prótons permutáveis não observados.		
1-6	Dicloridrato de (*R*)-4-(1-(difluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D 8 5, 8 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,22 - 2,45 (m, 2H), 2,58 - 2,66 (m, 3H), 3,63 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,99 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 7,91 (t, J = 59,0 Hz, 1H),	istema 4 étodo G	/z 324 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,46 min, 254 nm

				8,89 (s, 1H), 9,18 - 9,67 (m, 2H), 12,81 (br. s, 1H) Dois prótons permutáveis não observados e CH3 aromático sob DMSO pico.		
1-7	Isômero 2: 4-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-metil-3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	N 1 , 80 e 88	R P HPLC seguido por HPLC Quiral	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,31 (s, 3H), 1,86 - 2,00 (m, 1H), 2,01 - 2,14 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H),	istema 2 étodo E	/z 302 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,92 min, 202 nm

				3,34 - 3,70 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 5,92 (s, 1H), 7,92 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
1-8	Isômero 1: 4-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(octa-hidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-amina	O 8 9 e 90	R P HPLC seguido por SFC Quiral	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,46 - 1,57 (m, 1H), 1,60 - 1,71 (m, 1H), 1,74 - 1,86 (m, 2H), 2,37 - 2,50 (m, 4H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 2,89 -	istema 3 étodo D	/z 314 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,33 min, 254 nm

				3,01 (m, 1H), 3,38 - 3,72 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 5,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
1-8	Isômero 2: 4-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(octa-hidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-amina	O 8 9 e 90	R P HPLC seguido por SFC Quiral	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,43 - 1,56 (m, 1H), 1,60 - 1,71 (m, 1H), 1,72 - 1,86 (m, 2H), 2,30 - 2,53 (m, 4H), 2,57 - 2,73	istema 3 étodo D	/z 314 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,32 min, 254 nm

				(m, 1H), 2,84 - 3,02 (m, 1H), 3,34 - 3,73 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 5,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
2-1	Dicloridrato de (*R*)-4-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2	E 4 e 91 D CM ausente na etapa 2	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,92 - 2,07 (m, 1H), 2,24 - 2,39 (m, 1H), 2,49 - 2,60 (m, 6H), 3,42 - 3,59 (m,	istema 2 étodo E	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,94 min, 213 nm

				3H), 3,61 - 3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
2-2	Dicloridrato de (*R*)-4-(2-Amino-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrila	D 9 2, 8 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,21 - 2,46 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 3H), 3,73 - 4,03 (m, 5H), 4,13 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 8,49 (s,	istema 4 étodo G	/z 299 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,31 min, 254 nm

				1H), 9,15 - 9,75 (m, 2H), 13,28 (br. s, 1H) Dois prótons permutáveis não observados.		
2-3	Dicloridrato de (*R*)-4-(1-(Difluorometil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D 9 3, 8 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,19 - 2,46 (m, 2H), 2,56 - 2,63 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 3,77 - 3,98 (m, 4H), 6,23 - 6,35 (m, 1H), 7,99 (t, J =	istema 4 étodo G	/z 324 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,54 min, 254 nm

				57,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,27 - 9,78 (m, 2H), 12,84 (br. s, 1H) Dois prótons permutáveis não observados.		
2-4	(*R*)-4-(5,6-Diidro-4*H*Dicloridrato de -pirrolo [1,2-b] pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	D (Etapas 2 e 3) 9 4 e 4	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,20 - 2,44 (m, 2H), 2,56 - 2,71 (m, 5H), 3,15 - 3,26 (m, 2H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 3,74 - 3,96 (m, 4H),	istema 4 étodo G	/z 300 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,20 min, 254 nm

				4,12 - 4,23 (m, 2H), 5,96 - 6,03 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,18 - 9,43 (m, 1H), 9,54 (br. s, 1H), 12,75 (br. s, 1H) Dois prótons permutáveis não observados.		
3-1	(*R*)-4-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	C 4 e 95	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,83 - 2,00 (m, 1H), 2,17 - 2,31 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,43	istema 2 étodo E	/z 302 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,03 min, 202 nm

				(s, 3H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 3,43 - 3,53 (m, 1H), 3,55 - 3,81 (m, 5H), 5,78 (s, 1H) Três prótons permutáveis não observados.		
4-1	(*R*)-6-(1,5-Dimetil-1*H*Dicloridrato de -pirazol-4-il)-4-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il) piridin-2-amina	P 9 9 e 3	S ólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,29 - 2,38 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,52 - 2,62 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H),	istema 4 étodo G	/z 287 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,76 min, 254 nm

				3,83 - 3,98 (m, 4H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 5,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H) inco próton s permu táveis não observ ados.		
5-1	(*R*) -4-(3-etil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina - amina	F 1 02, 13 e 4	S ólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,23 - 2,30 (m, 5H), 2,37 - 2,52 (m, 2H), 2,55 - 2,68 (m, 1H),	istema 4 étodo G	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,71 min, 254 nm

				2,83 - 2,91 (m, 2H), 3,73 - 4,14 (m, 5H), 5,49 (s, 1H), 6,33 (s, 1H)		
5-2	4-(3-(Metilamino) azetidin-1-il)-6-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	G 1 5, 16, 17 e 119	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,37 (s, 3H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 2H), 4,22 - 4,30 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,12 (s, 1H)	istema 2 étodo E	/z 314 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,60 min, 243 nm
6-1	(*S*)-4-(4-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-	H 1 , 19 e 103	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4)	istema 2 étodo E	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,01 min,

	il)pirimidin-2-amina ditrifluoroacetato			δ 2,23 - 2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,46 - 2,66 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,76 - 3,93 (m, 2H), 3,96 - 4,12 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 7,67 (s, 1H)		241 nm
6-2	Ditrifluoroacetato de 4-(4-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-metil-3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	H 1 , 19 e 104 H Cl/dioxano usado na etapa final	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,24 - 2,44 (m, 1H), 2,37 (d, J = 5,9 Hz,	istema 1 étodo I	/z 288 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,88 min, 240 nm

				3H), 2,46 - 2,55 (m, 1H), 2,77 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 3,78 - 4,12 (m, 4H), 6,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H)		
6-3	Ditrifluoroacetato de 4-(4-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)azetidin-1-il)pirimidin-2-amina	H 1 , 19 e 119	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,34 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,19 - 4,52 (m, 3H), 4,53 - 4,75 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,66 (s, 1H)	istema 2 étodo E	/z 260 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,05 min, 202 nm

6-4	Difluoroacetato 4-(3-Aminoazetidin-1-il)-6-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	H 1, 19 e 105	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,34 (s, 3H), 4,22 - 4,43 (m, 3H), 4,53 - 4,76 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,66 (s, 1H)	istema 2 étodo E	/z 246 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,92 min, 202 nm
6-5	Ditrifluoroacetato de 4-(4-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-metil-3-(metilamino) azetidin-1-il)pirimidin-2-amina	H 1, 19 e 106 H Cl/dioxano usado na etapa final	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,20 - 4,61 (m, 4H), 6,17 (s, 1H),	istema 2 étodo E	/z 274 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,15 min, 240 nm

				7,67 (s, 1H)		
6-6	4-(Hexa-hidropirrolo [3,4-b] pirrol-5 (1*H*)-il)-6-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	H 1 , 19 e 107	R P HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO -d6) δ 1,73 - 1,78 (m, 1H), 1,98 - 2,03 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,59 - 2,67 (m, 1H), 2,74 - 2,89 (m, 2H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 3,16 - 3,92 (m, 5H), 4,07 - 4,48 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,12	istema 3 étodo J	/z 286 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 4,46 min, 304 nm

				(s, 1H), 7,43 (s, 1H)		
6-7	Dit rifluoroacetato de 4-(4-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-((4a*R*, 7a*R*)-octa-hidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)pirimidin-2-amina	H 1 , 19 e 108 H Cl/dioxano usado na etapa final	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,77 – 2,06 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,78 – 3,02 (m, 1H), 3,02 – 3,15 (m, 1H), 3,35 – 3,46 (m, 1H), 3,59 – 3,76 (m, 1H), 3,84 – 4,20 (m, 4H), 6,32 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H)	istema 3 étodo J	/z 300 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 3,76 min, 254 nm
6-8	Dit rifluoroacet	G	R P HPLC	H	istema	/z 308

	ato de (*R*)-4-(4-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	11, 16, 17 e 3 TFA e TfOH, micro-ondas 80 °C usado na etapa final		NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,20 - 2,36 (m, 1H), 2,45 - 2,59 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,62 - 3,89 (m, 3H), 3,89 - 4,05 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,37 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H)	2 étodo E	$(MH)^-$ (ES^-), a 2,27 min, 238 nm
6-9	Difluoroacetato de (*R*)-4-(3-(Metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2	14, 16, 17 e 3 TFA/DCM usado na etapa final	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,21 - 2,43 (m, 1H), 2,47 - 2,65	istema 2 étodo E	/z 328 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,33 min, 236 nm

	-amina			(m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,72 - 3,89 (m, 2H), 3,93 - 4,11 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H)		
6-10	Ditrifluoroacetato de (*R*)-4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	I (Etapa 3) 118	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Óxido de Deutério) δ 2,27 - 2,47 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,77 - 3,95 (m, 2H), 3,97 - 4,16 (m, 3H), 6,53	istema 4 étodo G	/z 278 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,26 min, 254 nm

				(s, 1H), 7,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H)		
6-11	Dicloridrato de (R)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	18 e 24	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,16 - 2,36 (m, 1H), 2,42 - 2,65 (m, 1H), 3,49 - 4,20 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H)	Sistema 4 Método G	/z 280 (M+H)+ (ES+), a 2,14 min, 254 nm
6-12	(R)-4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	G3, 16, 17 e 120	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,96 (brs, 1H), 2,28 (brs, 1H), 2,46 (s,	Sistema 3 Método K	/z 338/340 (M+H)+ (ES+), a 4,49 min, 240 nm

				3H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,54 (brs, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)		
6-13	4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)azetidin-1-il)pirimidin-2-amina	G 3 , 16, 17 e 119	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,38 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 2H), 4,26-4,30 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,70 (brs, 1H)	istema 2 étodo E	/z 324/326 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,18 min, 215nm
6-14	(R)-4-(3-	G	R P HPLC	H	istema	/z 306

	(metilamino) pirrolidin-1-il)-6-(4-(metiltio)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina	3, 16, 17 e 121		NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,95 (1H, s), 2,27 (1H, s), 2,41 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,51-3,54 (1H, s), 3,68-3,75 (2H, m), 6,72 (1H, s), 7,66 (1H, s)	1 étodo I	(M+H)+ (ES+), a 2,14 min, 220nm
7-1	4-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)azetidin-1-il)pirimidin-2-amina	G3, 16, 17 e 122	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,24 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,73	istema 2 étodo E	/z 274 (M+H)+ (ES+), a 2,12 min, 241nm

				(brs, 1H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,01 (brs, 1H)		
7-2	Difluoroacetato de (R)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	I 4, 13, 124	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,24 - 2,64 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 3,70 - 4,10 (m, 5H), 6,43 (s, 1H)	istema 4 étodo G	/z 342 (M+H)+ (ES+), a 2,99min, 254 nm
7-3	Difluoroacetato de (R)-4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-	G 3, 16, 17 e 125	P R HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + Óxido de Deutério) δ	istema 2 étodo E	/z 292 (M+H)+ (ES+), a 2,16 min, 239nm

	2-amina			2,30 (s, 3H), 2,39 (brs, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,93 (brs, 2H), 6,31 (s, 1H)		
7-4	Dicloridrato de (S)-4-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	G16, 17, 103 e 126	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,24 - 2,64 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 3,70 - 4,10 (m, 5H), 6,43 (s, 1H)	Sistema 4 Método G	/z 308 M+H)+ (ES+), a 2,29 min, 254 nm
7-5	4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) azetidin-1-il)pirimidin-	G16, 17, 119 e 126	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,10 (s,	Sistema 2 Método E	/z 294 M+H)+ (ES+), a 2,35 min, 241 nm

	2-amina			3H), 2,66 (s, 3H), 4-1-4-3 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,31 (brs, 1H), 8,47 (brs, 1H), 9,75 (brs, 1H), 11,98 (brs, 1H), 14,13 (s, 1H)		
7-6	Difluoroacetato de 4-(3-aminoazetidin-1-il)-6-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina	G1 6, 17, 105 e 126	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,10 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 7,29	Sistema 2 Método E	/z 280 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,09 min, 202 nm

				(s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,1-4,3 (m, 3H), 2,32 (s, 3H).		
7-7	Dicloridrato de 4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-((4aR,7aR)-octa-hidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-amina	G1 6, 17, 108 e 126	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,60 - 1,77 (m, 5H), 2,32 (s, 3H) 2,79 - 2,91 (m, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 3,62 - 4,05 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,46 (s,	Sistema 4 Método G	/z 334 (M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,96min, 254 nm

				1H), 8,42 (s, 1H), 9,10 - 9,30 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 14,23 (s, 1H).		
7-8	(R)-3-(2-amino-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-ol	G3, 16, 17 e 127 Br_3 etapa final	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) 1,97 (brs, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 5H) 6,29 (s, 1H)	istema 2 étodo E	/z 290 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,95 min, 202 nm
7-9	(R)-4-(4-metóxi-5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(3-	G3, 16, 17 e 127	RP HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO	istema 2 étodo	/z 304 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,03

	(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	B Br_3 etapa final		-d6) δ 1,78 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,20-3,58 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 12,45 (s, 1H)	E	min, 202 nm
7-10	Difluoroacetato de (R)-4-(3-(difluorometil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	H 1 ,3 e 129	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,33-2,34 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,61 (brs, 1H), 2,85 (s,	istema 2 étodo E	/z 324 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,51 min, 245 nm

				3H), 3,89-4,08 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 6,77 (t, J = 55,2 Hz, 1H)		
7-11	Difluoroacetato de 4-(3-(difluorometil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) azetidin-1-il)pirimidin-2-amina	H 1, 119 e 129	RP HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,35 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,42 (brs, 2H), 4,66 (brs, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,08 (t, J = 53,4 Hz, 1H)	istema 2 étodo E	/z 310 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,13 min, 245 nm
7-12	Cloridrato de (R)-4-(4-	F 4	Sólido isolado	H NMR	istema 4	/z 341

	metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	, 13 e 131	da etapa de desproteção	(400 MHz, Metanol-d4) δ 2,16 - 2,36 (m, 3H), 2,42 - 2,67 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,71 - 4,20 (m, 5H), 6,85 (s, 1H)	étodo G	M+H)$^+$ (ES$^+$), a 3,26 min, 254 nm
7-13	Difluoroacetato de(R)-4-(5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	G 3 , 16, 17 e 132	R P HPLC	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,76 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,32	istema 2 étodo E	/z 304 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,44 min, 202 nm

				(d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,71 (m, 6H), 2,70 (dd, J = 17,5, 8,9 Hz, 5H), 2,29 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).		
7-14	Dicloridrato de (R)-4-(3-cloro-4-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2 -amina	F 4 , 13 e 134	Sólido isolado da etapa de desproteção	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,20 - 2,30 (s, 4H), 2,35 - 2,65 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,76 - 4,15 (m, 4H), 6,36 (s, 1H)	istema 4 étodo G	/z 308 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 2,82 min, 254 nm
	(R)	G	R			

7-15	-4-(4,5-dicloro-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina	3, 16, 17 e 135	P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 1,89 (brs, 1H), 2,21 (brs, 1H), 2,40 (s, 3H,) 3,25-3,8 (m, 5H), 6,44 (s, 1H)	istema 2 étodo E	/z 328 M+H)+ (ES+), a 2,81 min, 245 nm
7-16	4-(4, 5-dicloro-1H-pirazol-3-il)-6-(3-(metilamino) azetidin-1-il)pirimidin-2-amina	G 1 6, 17, 119 e 135	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,78 (s, 3H), 4,18-4,20 (m, 3H), 4,47 (brs, 2H), 6,46 (s, 1H)	istema 2 étodo E	/z 314 M+H)+ (ES+), a 2,71 min, 245 nm
7-17	Dicloridrato de (R)-4-(4-cloro-3-metóxi-1H-pirazol-5-	G 3, 16, 17 e 136	Sólido isolado da etapa de desproteç	H NMR (400 MHz, Metan	istema 4 étodo	/z 324 M+H)+ (ES+), a 2,71

	il)-6-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina		ão	ol-d4) δ 2,05 - 2,60 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,43 - 3,82 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,62 (s, 1H)	G	min, 254 nm
8-1	Difluoroacetato de (R)-6-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(metilamino) pirrolidin-1-il) piridin-2-amina	H 3 ,19 e 98	R P HPLC	H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 2,37 (4H, s), 2,58-2,63 (1H, m), 2,85 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,96 (1H, s), 4,05-4,07 (1H, m), 5,81 (1H, s),	istema 08 étodo J	/z 273 M+H)$^+$ (ES$^+$), a 1,91 min, 254 nm

				6,47 (1H, s), 7,67 (1H, s)		

ATIVIDADE BIOLÓGICA

EXEMPLO A

Ensaio de cAMP Gi funcional do antagonista de H4

[0265] As células HEKf foram infectadas de um dia para o outro com o uso de baculovírus expressando o receptor H4 humano, então centrifugadas a 1.200 rpm por 5 min, congeladas em meio de congelamento de células (Sigma) e armazenadas a -150 °C. No dia do ensaio, as células foram descongeladas e ressuspensas em HBSS com 500 nM de IBMX para atingir uma densidade de 1.500 células/poço. Os ligantes de H4 foram preparados em DMSO e estampados por dispensador acústico LabCyte ECHO a 25 nl em placas de baixo volume. As células de 10 µl/poço foram semeadas na presença de forscolina 1 µM, submetidas a centrifugação a 1.200 rpm por 1 min e incubadas por 30 min antes da adição de reagentes de detecção de Cisbio cAMP para um volume total de 20 µl/poço. Para o ensaio do antagonista, as células foram pré-incubadas com ligantes antagonistas de H4 por 30 min antes da adição da concentração de EC80 de histamina e mais 30 min de incubação. Após a adição do reagente de detecção e agitação à temperatura ambiente por 60 min, o acúmulo de cAMP foi medido usando HTRF em um leitor de placas PheraStar. Os valores de EC50 foram gerados com o uso de uma equação de ajuste logístico de 4 parâmetros para quantificar as potências agonistas. Os valores de afinidade do antagonista funcional foram gerados com o uso da equação de Cheng-Prusoff para calcular um valor de pKb usando os dados do ensaio do antagonista.

Ensaio de Redistribuição de Massa Dinâmica Funcional do Antagonista de H4

[0266] As células HEKf foram infectadas com o uso de baculovírus expressando o receptor H4 humano, plaqueadas em placas de EPIC revestidas com fibronectina a uma densidade de 10.000 células/poço e incubadas de um dia para o

outro a 37 °C. O meio nas células foi alterado para 30 µl de HBSS com HEPES 20 mM por poço e 30 nl de DMSO foram adicionados por poço por dispensação acústica LabCyte ECHO. Após 2 h de equilíbrio à temperatura ambiente, 30 nl de ligantes de H4 preparados em DMSO foram marcados por dispensação acústica LabCyte ECHO em placas de EPIC semeadas e a redistribuição de massa dinâmica celular foi monitorada com o uso de um leitor de placas Corning EPIC. Após a medição de 45 min, 30 nl/poço de histamina de EC80 foi adicionado e monitorado para obter dados de ensaio de antagonista. Respostas corrigidas de linha de base máximas em pm foram usadas para gerar curvas de resposta de concentração. Os valores de EC50 foram gerados com o uso de uma equação de ajuste logístico de 4 parâmetros para quantificar as potências agonistas. Os valores de afinidade do antagonista funcional foram gerados com o uso da equação de Cheng-Prusoff para calcular um valor de pKb usando os dados do ensaio do antagonista.

Ensaio de hERG

Os dados do ensaio de hERG foram determinados por Metrion Biosciences, Cambridge, Reino Unido, com o uso dos protocolos experimentais detalhados abaixo:

[0267] Uma linhagem de células de ovário de hamster chinês (CHO) expressando de forma estável o gene relacionado a éter-á-go-go humano foi cultivada e passada sob condições de cultura padrão. As células foram preparadas para ensaios com o uso de protocolos de dissociação projetados para otimizar a saúde celular, o rendimento e o selo e a qualidade do ensaio. As amostras de teste foram fornecidas como soluções de estoque 10 mM em DMSO 100%. Todo o manuseio da amostra e diluições em série foram realizados em recipientes de vidro e placas revestidas com vidro. Uma concentração de trabalho superior de 30 µM foi preparada a partir da solução de estoque de amostra de 10 mM com o uso de uma diluição de 1:333 vezes em solução de registro externa (0,3% de DMSO v/v). No ensaio de concentração única, as amostras de teste foram selecionadas a 30 µM contra um

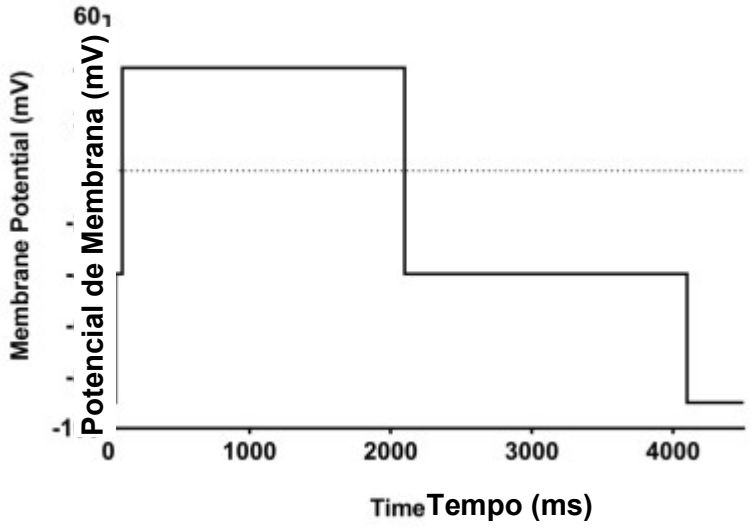
mínimo de três células separadas. No ensaio pIC50, as amostras de teste foram rastreadas a 1, 3, 10 e 30 μM contra um mínimo de três células separadas. Cada curva de resposta de concentração de quatro pontos foi construída usando adições cumulativas de amostras duplas de cada concentração para a mesma célula.

[0268] Todos os experimentos foram realizados na plataforma de patch clamp automatizada QPatch gigaseal. A composição das soluções de registro externas e internas para os experimentos QPatch é mostrada na Tabela A abaixo. Todas as soluções foram filtradas (0,2 μm) antes de cada experimento.

[0269] Tabela A: A composição das soluções externas e internas (em mM) usadas no estudo de hERG

Constituinte	Solução Intracelular (mM)	Solução Intracelular (mM)
NaCl	-	140
KCl	70	2
KF	60	-
HEPES	10	10
$MgCl_2$	-	1
$CaCl_2$	-	2
Glicose	-	5
EGTA	5	-
MgATP	5	-
pH	7,2 (KOH)	7,4 (NaOH)

[0270] Todos os registros foram feitos na configuração convencional de célula inteira e realizados em temperatura ambiente (~ 21 °C) usando chips padrão de orifício único (Rchip 1,5 - 4 MΩ). A resistência em série (4 a 15 MΩ) foi compensada em > 80%. As correntes foram induzidas a partir de um potencial de retenção de -90 mV com o uso do protocolo de tensão “+40/-40” padrão da indústria, conforme mostrado na Figura A abaixo de; isto foi aplicado a uma frequência de estímulo de 0,1 Hz.



,

Figura A: Esquema do protocolo de voltagem QPatch usado para o ensaio hERG.

[0271] Ao atingir a configuração de célula inteira, o veículo (0,3% de DMSO v/v em solução de gravação externa) foi aplicado a cada célula em duas adições de bólus com um período de gravação de dois minutos entre cada adição para permitir que gravações estáveis sejam alcançadas. Após o período do veículo, ou:

i) Para o ensaio de concentração única - uma única concentração da amostra de teste foi aplicada a 30 μM como cinco adições em bólus por concentração de teste em intervalos de dois minutos; ou

ii) Para o ensaio de pIC_{50} - quatro concentrações de amostra de teste foram aplicadas de 1 μM a 30 μM como duas adições de bólus por concentração de teste em intervalos de dois minutos;

e então os efeitos na amplitude da corrente de cauda de hERG foram medidos durante o período de registro de quatro minutos. Para cada varredura do protocolo de voltagem, a corrente da membrana e as propriedades passivas das células individuais foram registradas pelo software de ensaio QPatch (versão 5.0). A amplitude de pico da corrente de cauda externa eliciada durante o pulso de teste para -40 mV foi medida em relação à corrente de fuga instantânea medida durante a etapa inicial de pré-pulso para -40 mV. Para fins de controle de qualidade, a amplitude de corrente mínima para

o ensaio é > 200 pA de pico de corrente de saída, medida no final do período do veículo. O software de análise QPatch calcula a corrente de pico média para as últimas três varreduras no final de cada período de aplicação de concentração e os dados são exportados para Excel e interrogados com o uso de um conjunto de bioinformática desenvolvido em execução no Pipeline Pilot (Biovia, EUA). O modelo calcula a inibição percentual para cada período de aplicação de concentração de teste como a redução na corrente de pico média ou carga em relação ao valor medido no final do período de controle (isto é, veículo). Os valores de inibição percentual de cada célula são usados para construir curvas de resposta à concentração empregando um ajuste logístico de quatro parâmetros com níveis de inibição de 0 e 100% fixados em concentrações muito baixas e muito altas, respectivamente, e um fator de inclinação de Hill livre. OA IC50 (concentração inibidora de 50%) e o coeficiente de Hill são então determinados, mas apenas os dados de células com inclinações de Hill dentro de 0,5 > nH < 2,0 são incluídos. Os dados de IC50 relatados abaixo representam a média de pelo menos três células separadas (N ≥ 3) Por convenção, uma amostra de teste que não consegue atingir um bloco > 40% na concentração superior produzirá um valor de IC50 ambíguo devido a um ajuste pobre ou irrestrito. Neste caso, um valor de IC50 arbitrário é retornado o qual é unidade de 0,5 log acima da concentração mais alta testada. Por exemplo, se uma amostra não consegue demonstrar uma inibição média de > 40% do bloco em uma concentração superior de 30 μM, então um valor de IC50 de 100 μM é relatado, ou seja, pIC50 ≤ 4,0.

[0272] Para compostos contendo uma pirrolidina amina, a grande maioria dos exemplos foram preparados como enantiômeros únicos com estereoquímica (R). Alguns compostos, no entanto, foram preparados como racematos e, em seguida, os enantiômeros foram separados usando as técnicas de HPLC quiral ou SFC quiral. Para esses compostos, a atribuição de isômero (Isômero 1, Isômero 2) é baseada no tempo de retenção do composto usando a técnica de separação que foi realizada na

etapa final de separação quiral. Por implicação, isso poderia ser HPLC quiral ou tempo de retenção SFC quiral, e isso irá variar de composto para composto.

[0273] Tabela 4 - Atividade de H4 e de hERG

Tabela 4

	Atividade Antagonista de H4		Atividade de hERG	
Ex. nº.	H4 cAMP fpK_b humano	H4 DMR fpK_b humano	hERG pIC_{50}	hERG % de inibição a 30 µM
Tioperamida [1]	7,2	6,5	-	-
JNJ-7777120 [2]	8,0	8,5	≤ 4,0	-
JNJ-39758979 [3]	8,1	8,5	≤ 4,0	-
Toreforant [4]	7,7	7,9	5,5	89
PF-3893787 [5]	9,1	9,1	5,1	67
Composto 61 [6]	9,0	9,1	5,2	-
Composto 48 [7]	8,1	9,0	-	55
1-1	7,3	-	≤ 4,0	-
1-2	6,1	-	-	-
2-1	7,4	-	≤ 4,0	-
2-2	7,3	-	-	99
3-1	8,1	-	-	< 1
3-2	7,0	-	-	39
3-3	7,3	-	-	-
3-4	7,2	-	-	45
3-5	7,0	-	-	19
4-1	8,9	9,3	≤ 4,0	14
4-2	8,0	-	-	25
4-3	8,9	8,9	-	34
4-4	7,1	-	-	14
4-5	8,0	8,6	-	18
5-1	6,4	-	-	-
5-2	6,4	-	-	71
6-1	7,7	-	-	12
6-2	7,4	-	-	94
7-1	8,2	7,7	-	14
7-2	9,6	-	-	39
7-3	7,5	7,7	-	-
7,4	8,2	-	-	16
7-5	-	-	-	-
7-6	6,4	-	-	-
7-7	8,7	-	-	30
7-8	6,9	-	-	-
8-1	7,0	-	≤ 4,0	-

8-2	7,5	8,9	-	13
8-3	7,4	-	-	12
8-4	7,3	7,7	-	54
8-5	6,6	-	-	77
8-6	7,7	-	5,2	-
8-7	8,5	8,4	4,5	49
8-8	6,4	-	-	44
8-9	6,2	-	-	-
8-10	6,9	6,9	≤ 4,0	-
8-11	6,3	-	-	-
8-12	6,1	-	-	-
8-13	6,7	-	-	-
8-14	6,1	-	-	-
8-15	8,6	-	≤ 4,0	44
8-16	9,1	8,8	<4	33
8-17	7,3	-	-	10
8-18	6,3	-	-	-
9-1	8,1	8,4	≤ 4,0	-
9-2	7,9	-	-	12
9-3	7,8	7,8	-	24
9-4	7,6	-	-	17
9-5	7,4	-	-	-
9-6	8,2	8,6	-	18
9-7	7,8	8,0	-	12
10-1	7,3	7,4	-	21
11-1	7,9	8,6	≤ 4,0	2
11-2	7,1	7,1	-	20
11-3	6,3	-	-	34
11-4	6,5	-	-	46
11-5	6,1	-	-	-
11-6	8,2	8,4	-	90
11-7 Isômero 2	6,2	-	-	-
11-8 Isômero 1	6,6	-	-	28
11-8 Isômero 2	7,9	8,1	-	34
12-1	8,1	8,6	≤ 4,0	-
12-2	6,6	-	-	14
12-3	7,8	8,2	-	47
12-4	6,8	-	-	1
13-1	7,7	8,3	-	7
14-1	7,7	7,9	-	-
15-1	8,5	-	-	68
15-2	-	8,0	-	-
16-1	7,5	-	-	32
16-2	7,3	-	-	9
16-3	8,1	-	-	-
16-4	6,4	-	-	-

16-5	7,7	-	-	-
16-6	6,2	-	-	-
16-7	-	8,2	≤ 4,0	-
16-8	-	7,6	-	-
16-9	-	7,7	-	-
16-10	7,9	-	-	21
16-11	8,1	-	-	27
16-12	9,4	9,9	-	45
16-13	-	8,3	-	-
16-14	-	7,6	-	-
17-1	-	8,8	≤ 4,5	-
17-2	8,3	-	-	39
17-3	-	8,4	-	-
17-4	-	8,3	-	39
17-5	-	9,1	4,6	-
17-6	-	7,9	-	-
17-7	-	7,5	-	38
17-8	-	7,4	-	-
17-9	-	8,4	-	-
17-10	9,6	-	-	57
17-11	-	8,5	-	-
17-12	8,8	-	-	60
17-13	-	7,3	-	-
17-14	10,2	-	-	44
17-15	10,3	-	-	75
17-16	-	8,2	-	-
17-17	-	8,3	-	49
18-1	-	9,2	-	-

[1] Changlu Liu *et al*, J Pharmacol Exp Ther., 299, (2001), 121-130.

[2] Jennifer D. Venable *et al*, J. Med. Chem., 48, (2005), 8289-8298.

[3] Brad M. Savall *et al*, J. Med. Chem., 57, (2014), 2429−2439.

[4] Robin L Thurmond *et al*, Ann Pharmacol Pharm., 2, (2017), 1-11.

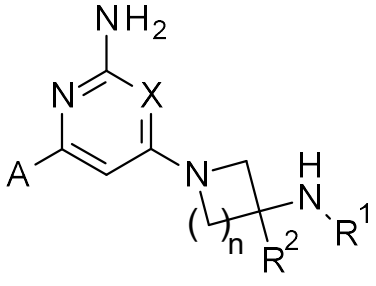
[5] Charles E. Mowbray *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 21, (2011), 6596–6602.

[6] Rogier A. Smits *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 23, (2013), 2663–2670.

[7] Chan-Hee Park *et al*, J. Med. Chem., 61, (2018), 2949−2961.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (1):



(1)

ou um sal do mesmo, em que:

X é CH ou N;

n é 1 ou 2;

R^1 é selecionado a partir de H ou alquila C_{1-3}, em que o grupo alquila C_{1-3} pode ser ciclizado de volta para o anel para o qual NHR^1 é anexado para formar um segundo anel;

R^2 é H ou metila; e

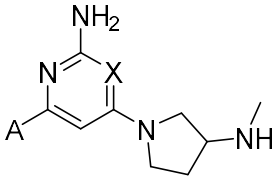
A representa um anel pirazol opcionalmente substituído que está ligado ao anel contendo X por uma ligação de carbono-carbono.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é N.

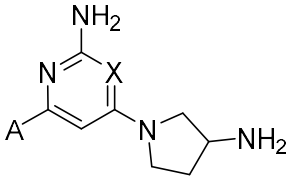
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é H ou metila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é H.

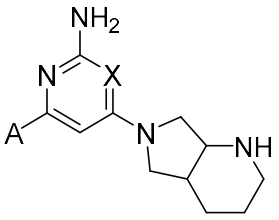
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula (2a), (2b) ou (2c):



(2a);



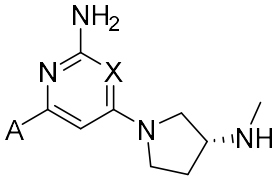
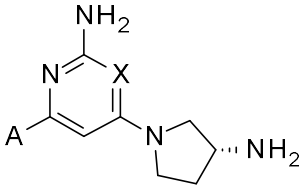
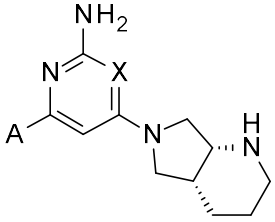
(2b);



(2c);

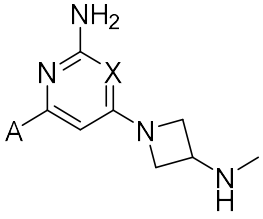
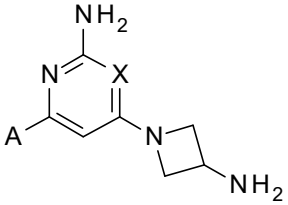
ou um sal do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula (3a), (3b) ou (3c):


(3a);

(3b);

(3c);

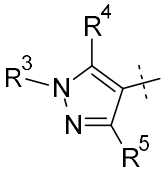
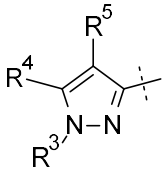
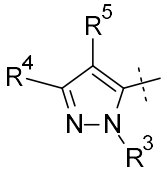
ou um sal do mesmo.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula (2d) ou (2e):


(2d);

(2e);

ou um sal do mesmo.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é um anel de pirazol opcionalmente substituído selecionado a partir de:


;

;

;

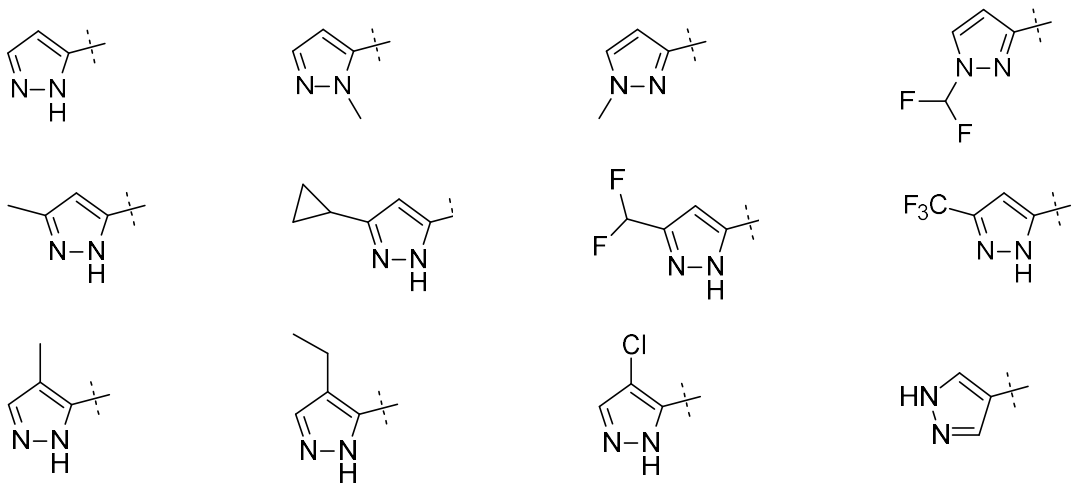
em que R^3 é selecionado a partir de H; um grupo hidrocarboneto não aromático C_{1-6} opcionalmente substituído com 1 a 6 átomos de flúor; $(CH_2)_mR^6$, em que m é 1 a 3 e R^6 é selecionado a partir de CN, OH, alcóxi C_1-C_3 e um grupo SR^8 ou formas oxidadas dos mesmos, em que R^8 é alquila C_1-C_3; um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros opcionalmente substituído contendo 1 heteroátomo selecionado a partir de O e N, em que o substituinte opcional é CO_2R^7, em que R^7 é

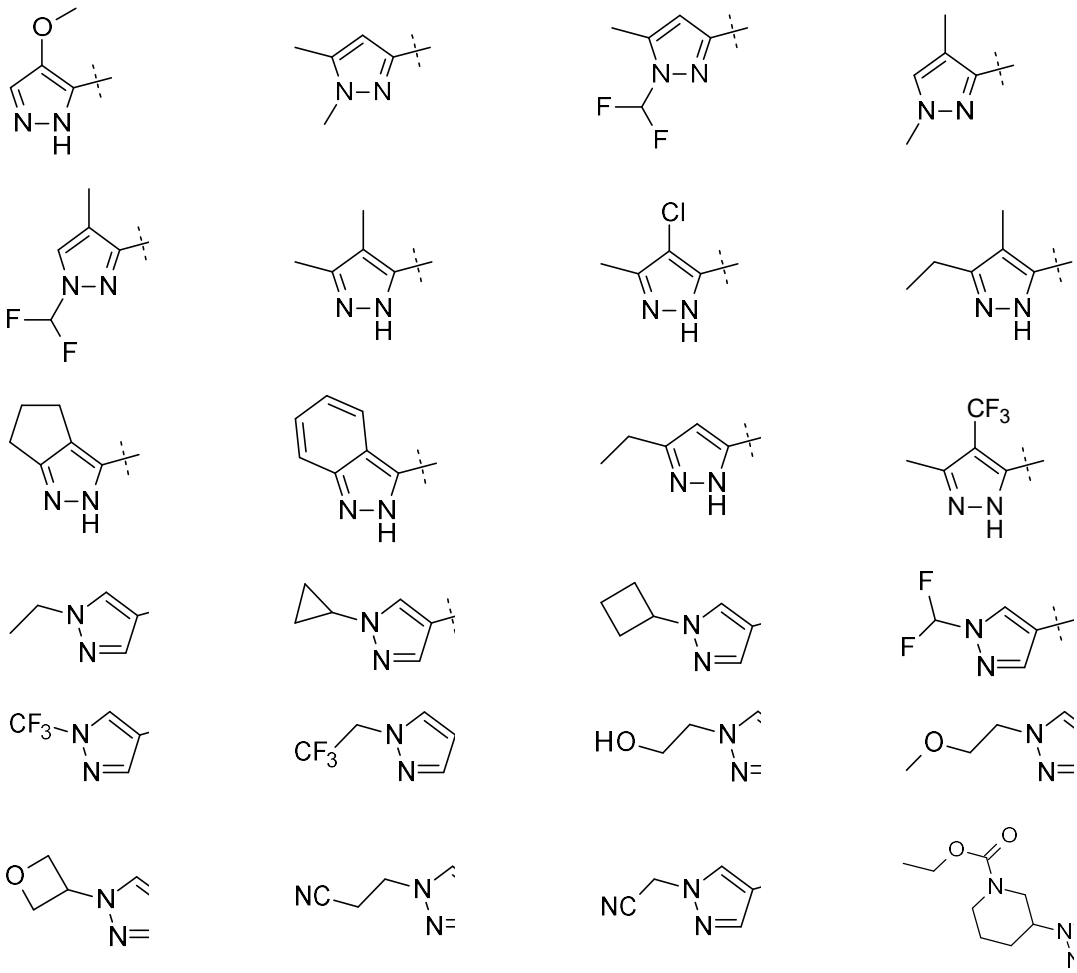
alquila C_{1-3}; em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados a partir de: um grupo hidrocarboneto não aromático C_{1-6} opcionalmente substituído com 1 a 6 átomos de flúor; $(CH_2)_pR^9$, em que p é 0 a 3 e R^9 é selecionado a partir de CN, halo, OH, alcóxi C_1-C_3 e um grupo SR^8 ou formas oxidadas dos mesmos, em que R^8 é alquila C_1-C_3; ou R^4 e R^5 podem ser opcionalmente unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros; ou R^4 e R^3 podem ser opcionalmente unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros.

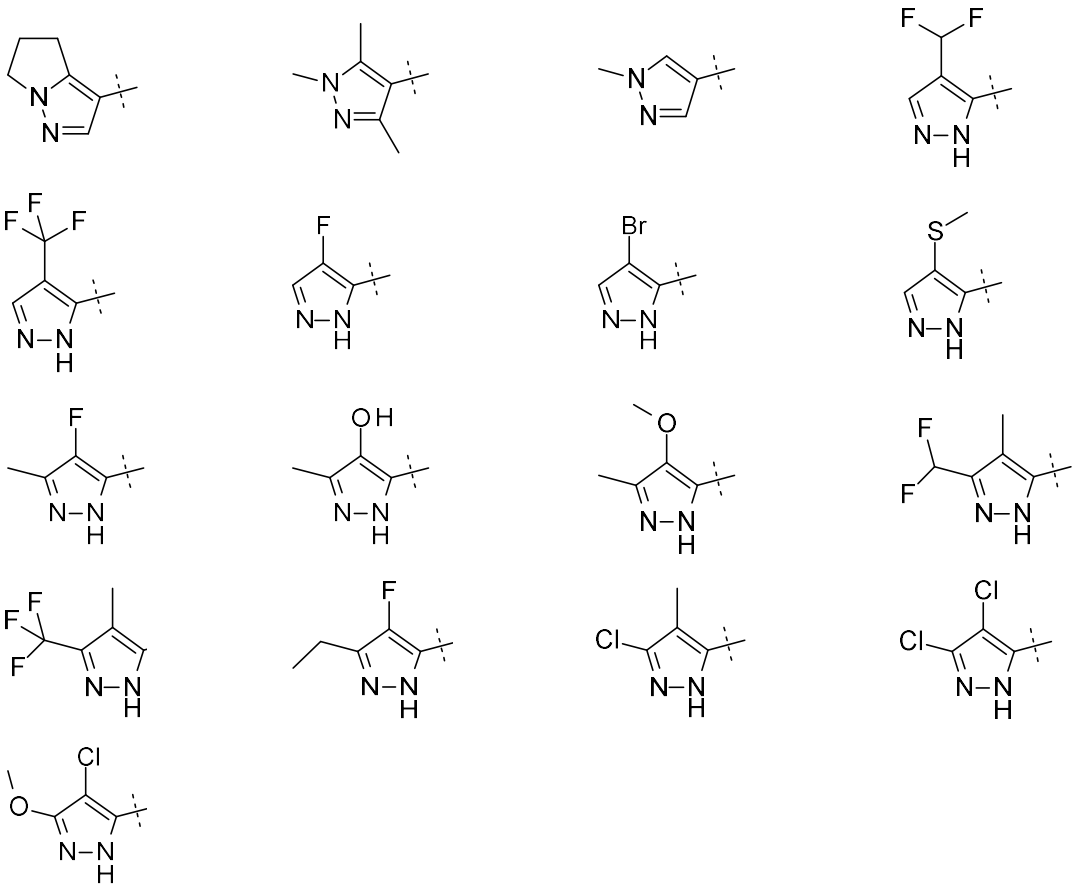
9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é selecionado a partir de H, metila, CF_3, CF_2H, etila, ciclopropila, ciclobutila, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2CN, CH_2CN, oxetano, etil-piperidina-carboxilato ou R^4 e R^3 são unidos para formar um anel alifático fundido de 5 membros.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 ou R^5 é selecionado a partir de metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, propila, isopropila, CF_3, CF_2H, flúor, cloro, bromo, ciano, metóxi ou R^4 e R^5 são unidos para formar um anel fundido de 5 ou 6 membros ou R^4 e R^3 são unidos para formar um anel alifático fundido de 5 membros.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é selecionado a partir do grupo que consiste em:

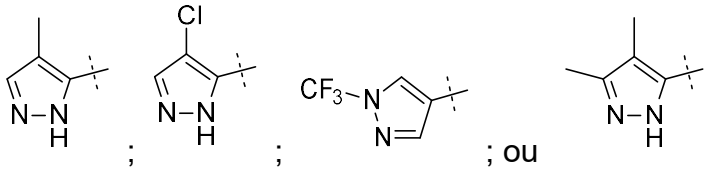




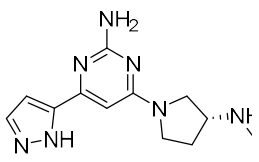


.

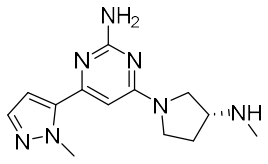
12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é:

 ; ; ; ou .

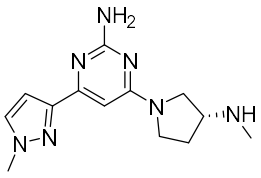
13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:



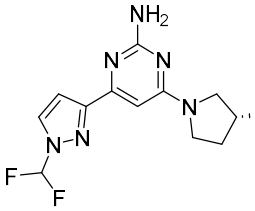
Exemplo 1-1



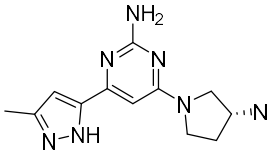
Exemplo 1-2



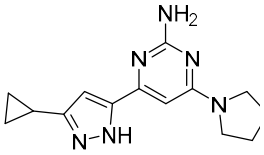
Exemplo 2-1



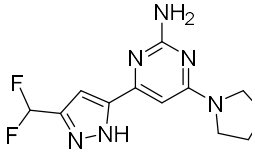
Exemplo 2-2



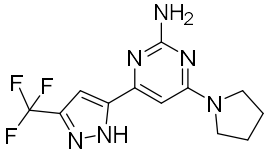
Exemplo 3-1



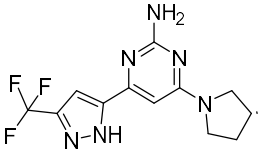
Exemplo 3-2



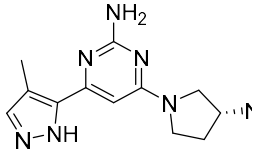
Exemplo 3-3



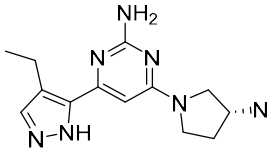
Exemplo 3-4



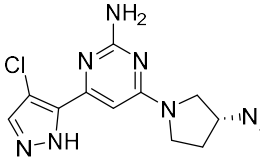
Exemplo 3-5



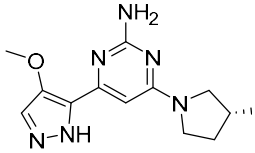
Exemplo 4-1



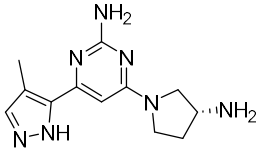
Exemplo 4-2



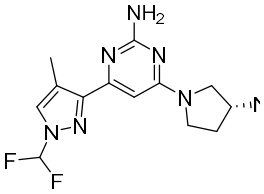
Exemplo 4-3



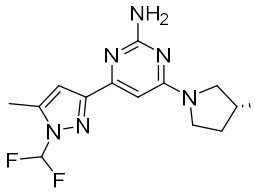
Exemplo 4-4



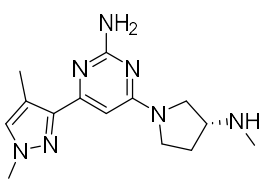
Exemplo 4-5



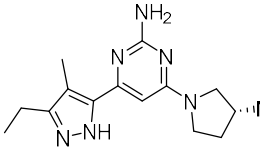
Exemplo 5-1



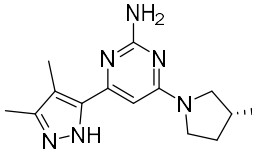
Exemplo 5-2



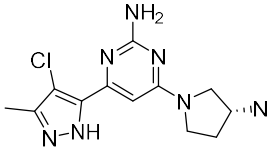
Exemplo 6-1



Exemplo 6-2

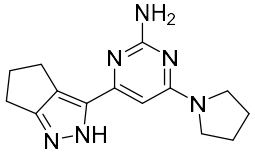


Exemplo 7-1

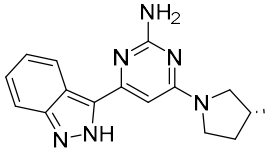


Exemplo 7-2

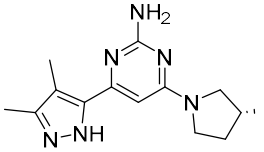
Exemplo 7-3



Exemplo 7-4

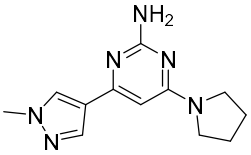


Exemplo 7-5

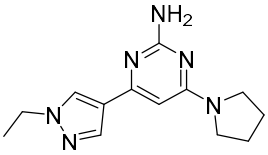


Exemplo 7-6

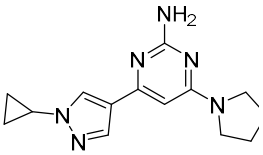
Exemplo 7-7



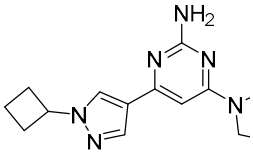
Exemplo 7-8



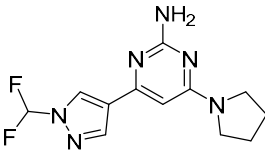
xemplo 8-1



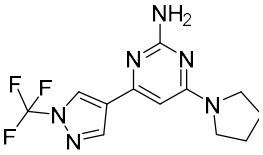
Exemplo 8-2



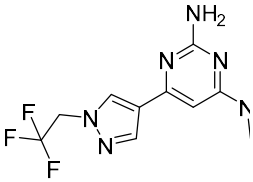
Exemplo 8-3



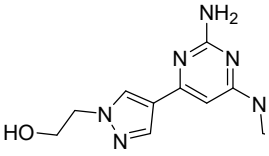
Exemplo 8-4



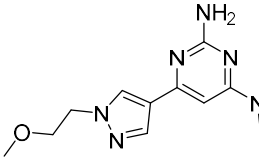
Exemplo 8-5



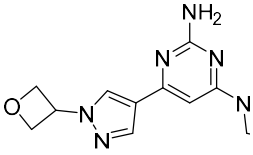
Exemplo 8-6



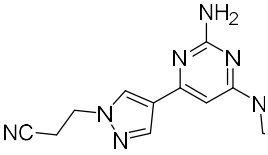
Exemplo 8-7



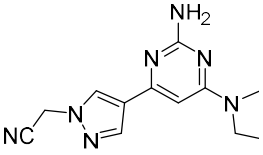
Exemplo 8-8



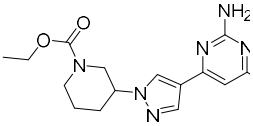
Exemplo 8-9



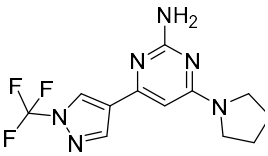
Exemplo 8-10



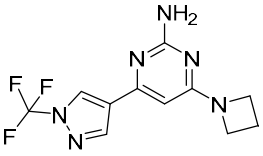
Exemplo 8-11



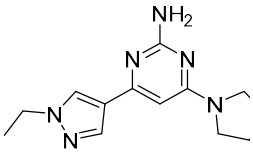
Exemplo 8-12



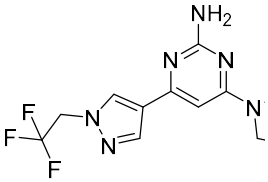
Exemplo 8-13



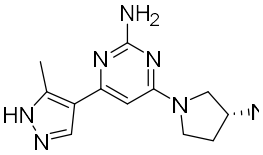
Exemplo 8-14



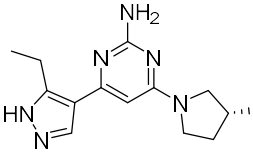
Exemplo 8-15



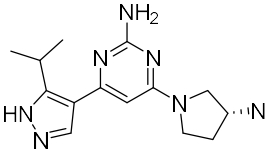
Exemplo 8-16



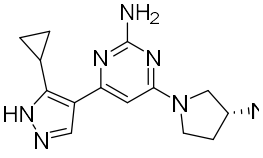
Exemplo 8-17



Exemplo 8-18



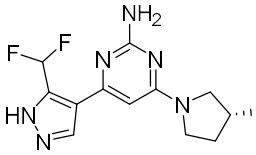
Exemplo 9-1



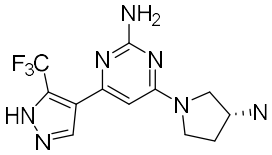
Exemplo 9-2

Exemplo 9-3

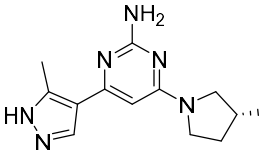
Exemplo 9-4



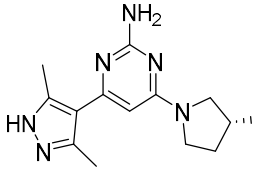
Exemplo 9-5



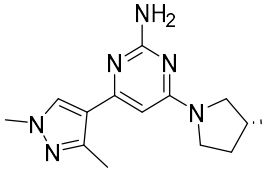
Exemplo 9-6



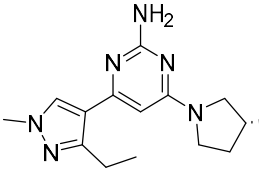
Exemplo 9-7



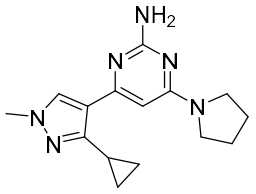
Exemplo 10-1



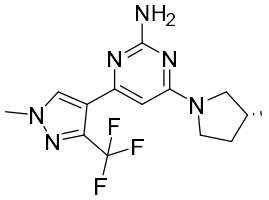
Exemplo 11-1



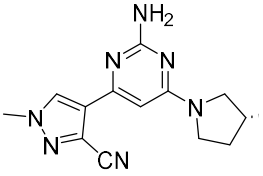
Exemplo 11-2



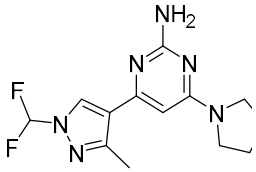
Exemplo 11-3



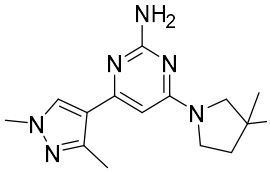
Exemplo 11-4



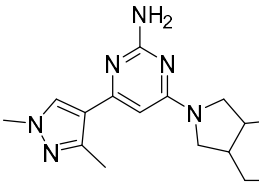
Exemplo 11-5



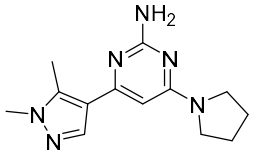
Exemplo 11-6



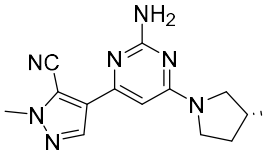
Exemplo 11-7



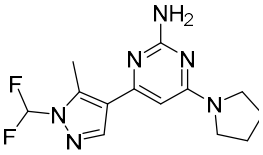
Exemplo 11-8



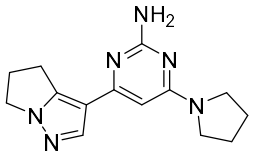
Exemplo 12-1



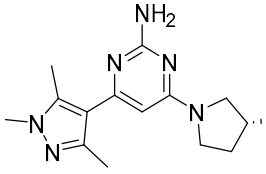
Exemplo 12-2



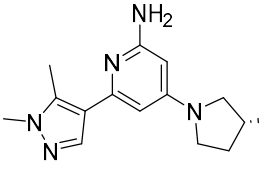
Exemplo 12-3



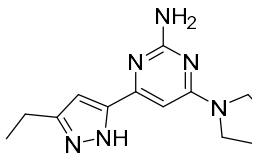
Exemplo 12-4



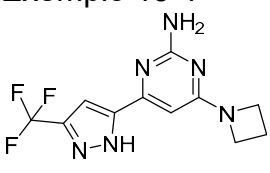
Exemplo 13-1



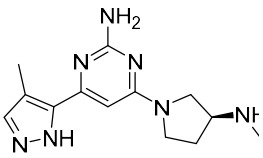
Exemplo 14-1



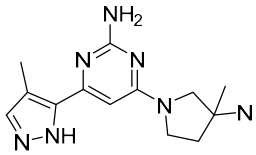
Exemplo 15-1



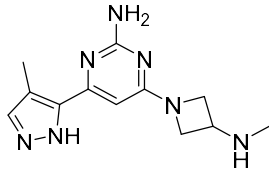
Exemplo 15-2



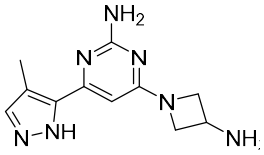
Exemplo 16-1



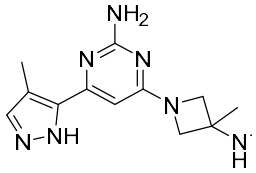
Exemplo 16-2



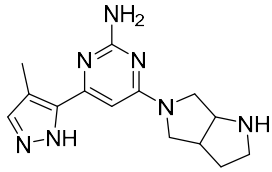
Exemplo 16-3



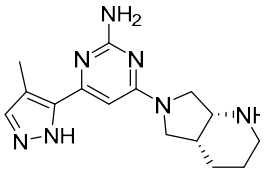
Exemplo 16-4



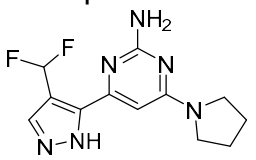
Exemplo 16-5



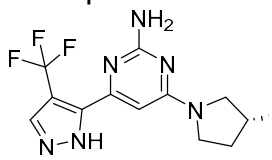
Exemplo 16-6



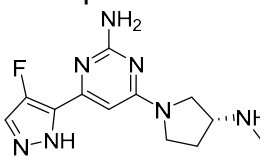
Exemplo 16-7



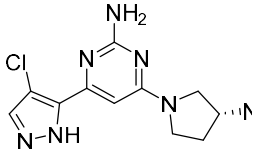
Exemplo 16-8



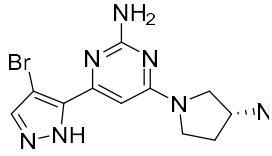
Exemplo 16-9



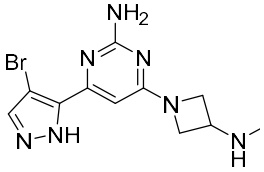
Exemplo 16-10



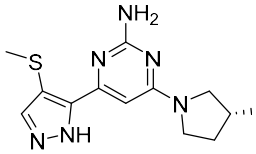
Exemplo 16-11



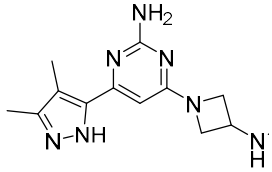
Exemplo 16-12



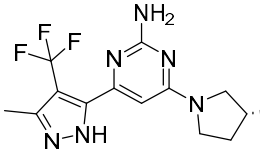
Exemplo 16-13



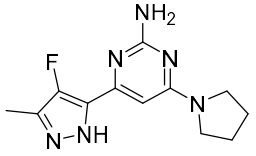
Exemplo 16-14



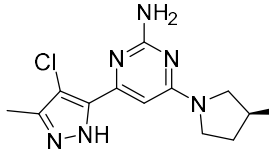
Exemplo 17-1



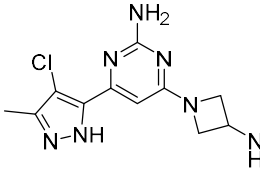
Exemplo 17-2



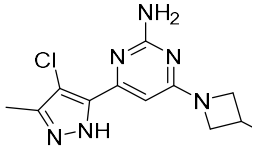
Exemplo 17-3



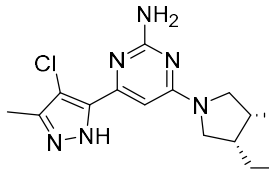
Exemplo 17-4



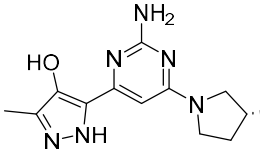
Exemplo 17-5



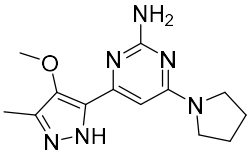
Exemplo 17-6



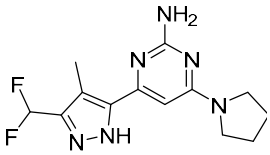
Exemplo 17-7



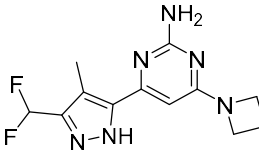
Exemplo 17-8



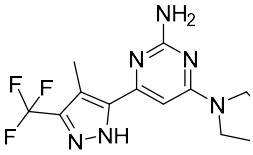
Exemplo 17-9



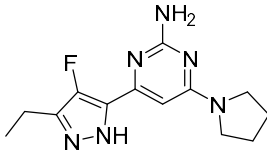
Exemplo 17-10



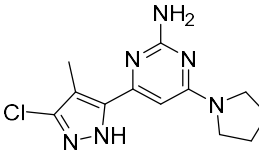
Exemplo 17-11



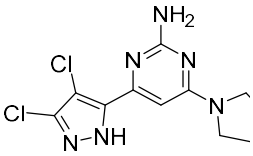
Exemplo 17-12



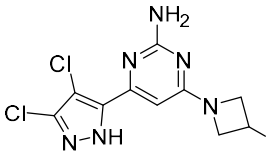
Exemplo 17-13



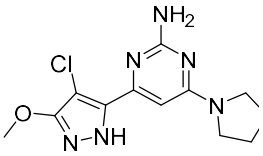
Exemplo 17-14



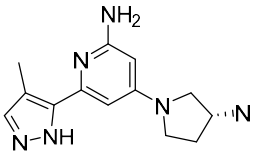
Exemplo 17-15



Exemplo 17-16



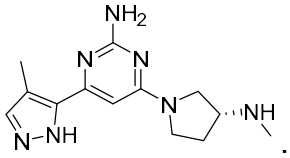
Exemplo 17-17



Exemplo 18-1

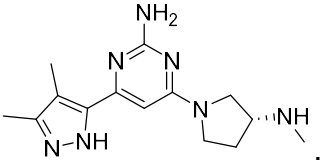
ou um sal do mesmo.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:



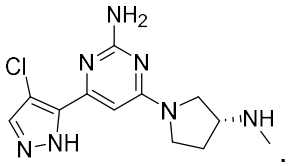
.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:

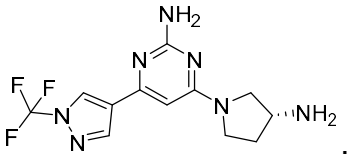


.

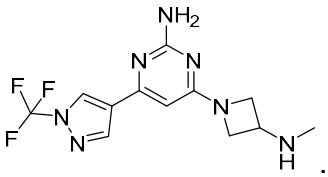
16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:



17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:



18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:



19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem atividade de receptor H4.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que exibe baixa atividade de hERG.

21. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

22. Composto ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso em medicina.

23. Composto ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de distúrbios inflamatórios, incluindo asma, prurido crônico, dermatite, artrite reumatoide, ulcerogênese gástrica e colite.

24. Uso do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou da composição, como definida na reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo

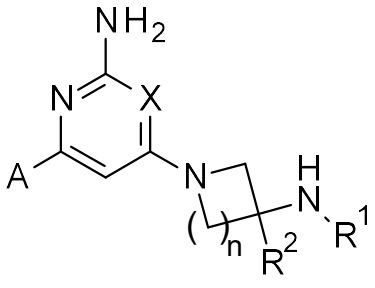
fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios inflamatórios.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os distúrbios inflamatórios incluem asma, prurido crônico, dermatite, artrite reumatoide, ulcerogênese gástrica e colite.

RESUMO

“DERIVADOS DE PIRAZOL COMO COMPOSTOS ANTAGONISTAS DE H4”

As divulgações aqui se referem a novos compostos de fórmula (1):



(1)

e sais dos mesmos, em que A; X; n; R^1 e R^2 são definidos na presente invenção e seu uso no tratamento, prevenção, melhoria, controle ou redução do risco de distúrbios associados aos receptores H4.