



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

(11) PI 0807346-5 B1



(22) Data do Depósito: 04/02/2008

(45) Data de Concessão: 07/01/2020

(54) Título: DERIVADOS DE 3-AMINO-PIRROLO[3,4-C]PIRAZOL-5(1H,4H,6H)CARBALDEÍDO COMO INIBIDORES DE PKC, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/4162; A61P 3/00.

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2007 US 60/888,749; 14/01/2008 US 61/020,965; 19/11/2007 US 60/989,086.

(73) Titular(es): PFIZER INC..

(72) Inventor(es): HUI LI; SEIJI NUKUI; STEPHANIE ANNE SCALES; MIN TENG; CHUNFENG YIN.

(86) Pedido PCT: PCT IB2008000297 de 04/02/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/096260 de 14/08/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/08/2009

(57) Resumo: DERIVADOS DE 3-AMINO-PIRROLO[3,4- C]PIRAZOL-5(1H,4H,6H)CARBALDEÍDO COMO INIBIDORES DE PKC, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE A presente invenção refere-se aos compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis de fórmulas A e B: (A) e (B) em que A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 e R10 são como definidos acima. A invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo os compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis e aos métodos de tratar diabetes melito e suas complicações, câncer, isquemia, inflamação, distúrbios do sistema nervoso central, doença cardiovascular, mal de Alzheimer e pressão de doença dermatológica, doenças virais, distúrbios inflamatórios, ou doenças em que o fígado é um órgão alvo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE 3-AMINO-PIRROLO[3,4-C]PIRAZOL-5(1H,4H,6H)CARBALDEÍDO COMO INIBIDORES DE PKC, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE"**.

5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos nº 60/888.749 depositado em 7 de fevereiro de 2007, Pedido Provisório dos Estados Unidos nº 60/989.086 depositado em 19 de novembro de 2007, e Pedido Provisório dos Estados Unidos nº 61/020.965 depositado em 14 de janeiro de 2008, os conteúdos dos quais são por meio deste
10 incorporados por referência em suas totalidades.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos, às composições farmacêuticas compreendendo os compostos, bem como ao uso dos compostos em medicina e para a preparação de um medicamento que age sobre a enzima
15 proteína quinase C humana, e em particular a isoforma beta II (pkc β II).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Proteína quinase C (PKC) é uma superfamília de Ser/Thr quinases ativadas por lipídeo envolvida em múltiplas séries de reação de transdução de sinal. Existem treze isoformas de PKC que foram identificadas
20 e são classificadas de acordo com sua regulação por moléculas de sinalização celular tais como diacilglicerol, fosfolipídeos, e cálcio. As isozimas de proteína quinase C, alfa, beta (duas variantes de união PKC β I e PKC β II) e gama, requerem fosfolipídeos de membrana, cálcio e ésteres de diacilglicerolforbol para ativação completa. As formas delta, epsilon, eta, e teta de PKC são
25 independentes de cálcio em seu modo de ativação. As formas zeta e lambda de PKC são independentes tanto de cálcio quanto diacilglicerol e são acreditadas requerer apenas fosfolipídeos de membrana para sua ativação.

A expressão específica de tecido e ativação de isoformas de PKC sugerem que isoformas de PKC individuais podem ser alvos terapêuticos po-
30 tenciais. Para diabetes, ativação de PKC-beta foi demonstrada em tecidos de animais diabéticos e foi implicada no desenvolvimento de anormalidades microvasculares relacionadas ao estado hiperglicêmico. Polimor-

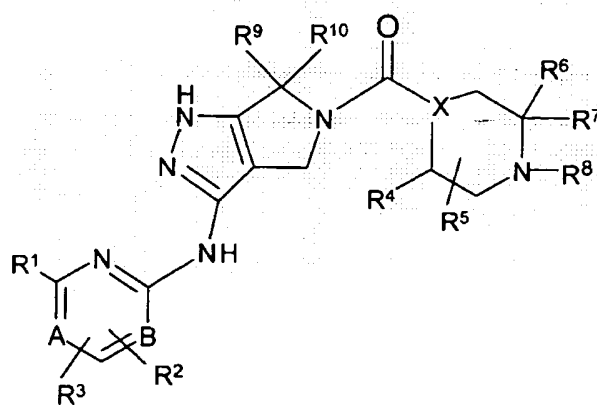
fismos genéticos foram identificados na região a montante de flanqueamento 5' do gene de PKC β em pacientes japoneses com diabetes tipo II. Esta variação genética de PKC β foi associada com um aumento significativo na suscetibilidade de desenvolver complicações vasculares diabéticas e doenças macrovasculares tais como doença cardíaca coronariana.

Em um grande estudo de controle de caso no Joslin Diabetes Center, polimorfismos adicionais foram identificados na região promotora de PKC β que teve uma associação com diabetes melito tipo I (duração < 24 anos) e um risco maior para desenvolvimento de nefropatia diabética. Administração de inibidores de PKC β tal como mesilato de ruboxistaurina (LY333531, Lilly) em modelos animais diabéticos, foi mostrada prevenir ou melhorar as alterações hemodinâmicas e dano vascular associado com nefropatia diabética, neuropatia periférica diabética, e retinopatia diabética. Way, K.J. e outro, Diabet.Med.18: 945-959 (2001); Vinik. A., Expert Opin. Investig. Drugs 14: 1547-1559 (2005). Juntamente com dados adicionais de estudos clínicos de fase II e fase III de mesilato de ruboxistaurina para tratamento de diabetes e complicações microvasculares diabéticas, existe um corpo de construção de evidência para sustentar o raciocínio de que PKC β pode funcionar como um alvo molecular para complicações diabéticas e para o desenvolvimento de inibidores de PKC β seletivos como agentes terapêuticos potenciais.

Os compostos da presente invenção são inibidores de proteína quinase C beta II, e são portanto acreditados ser úteis no tratamento de condições associadas com diabetes melito e suas complicações, câncer, isquemia, inflamação, distúrbios do sistema nervoso central, doença cardiovascular e doença dermatológica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um composto ou sal farmacêuticamente aceitável de Fórmula A,



(A)

em que

X é C-R¹¹ ou N, em que R¹¹ é H, halo, OH, C₁-C₃ alquila, CF₃, ou CN;

A e B são independentemente C ou N;

- 5 R¹, R² e R³ são cada qual independentemente selecionado de H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; em que R² e R³ podem juntos op-
- 10 cionalmente ciclizar para formar uma heterociclila de 3 a 7 membros saturada ou insaturada fundida à heteroarila contendo N de 6 membros à qual eles são ligados; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, fenila ou heterociclila de 3 a 15 membros, pode independentemente ser também opcionalmente substituído por 0
- 15 a 3 grupos R¹²;

R⁴ e R⁵ são cada qual independentemente selecionado de H, R^a-

O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, (R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, arila ou heterociclila de 3 a 15 membros é independentemente opcionalmente também substituído por 0 a 3 grupos R¹²,

R⁶ e R⁷ são cada qual independentemente H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; em que R⁶ e R⁷ podem juntos opcionalmente ciclizar para formar uma C₃-C₇ cicloalquila e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, arila ou heterociclila de 3 a 15 membros é independentemente opcionalmente também substituído por 0 a 3 grupos R¹²;

R⁸ é H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-

OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou - (R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, fenila, ou heterociclila de 3 a 15 membros é independentemente opcionalmente também substituído por 1 a 3 grupos selecionados de -F, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ perfluoroalquila, hidroxila, C₁-C₆ alcoxila, ou oxo;

10 R⁹ e R¹⁰ são cada qual independentemente C₁-C₂ alquila ou podem juntos ciclizar para formar uma ciclopipila ou ciclobutila;

cada R¹² é independentemente H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou - (R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, fenila, ou heterociclila de 3 a 15 membros, é independentemente opcionalmente também substituído por 1 a 3 grupos selecionados de -F, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ perfluoroalquila, hidroxila, C₁-C₆ alcoxila ou oxo;

25 cada R^a, R^b e R^c é independentemente selecionado de H, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, -(R^d)_m-(C₃-C₈ cicloalquila), -(R^d)_m-(C₃-C₈ cicloalquenila), C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-fenila, ou -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 7 membros), e cada R^a, R^b e R^c é independentemente
30 opcionalmente também substituído por 1 a 3 grupos selecionados de haletto, hidroxila, -CN, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ perfluoroalquila, C₁-C₆ alcoxila e C₁-C₆

alquilamino; ou, quando conectados ao mesmo nitrogênio, R^a e R^b podem juntos opcionalmente formar uma heterociclila de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente ser também substituída por 0 a 3 grupos selecionados de haleto, hidroxila, -CN, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 perfluoroalquila, C_1 - C_6 alcoxila ou

5 C_1 - C_6 alquilamino;

cada R^d e R^e é independentemente-(C_1 - C_3 alquileno)-, -(C_2 - C_5 alquenileno)-, ou -(C_2 - C_5 alquinileno)-;

e cada m é independentemente 0 ou 1;

com a condição de que quando X for N, R^6 e R^7 não sejam ambos H, e de que quando X for C- R^{11} , R^6 e R^7 sejam ambos H.

10

Em uma modalidade da invenção, R^9 e R^{10} são ambos metila.

Em outra modalidade da invenção, X é N e R^6 e R^7 são cada qual independentemente H ou C_1 - C_6 alquila porém não são ambos H.

Em uma modalidade da invenção, A é N e B é C. Em uma modalidade alternativa, A é C e B é N.

15

Em outra modalidade da invenção, R^6 e R^7 são ambos metila.

Em uma modalidade alternativa, R^6 é H e R^7 é metila.

Em uma modalidade da invenção, R^4 é R^a -O- R^b , C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, -(R^d)_m-(C_3 - C_{12} cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C_1 - C_6 perfluoroalquila), -(R^d)_m-haleto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O) R^a , -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O) R^a , -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O) R^a -(R^d)_m-OS(O)₂ R^a , -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O) R^b , -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂ R^b , -(R^d)_m-N(R^a)S(O) R^b , -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O) R^a , -(R^d)_m-S(O)₂ R^a , -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; em que os referidos R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3 - C_{12} cicloalquila, arila, heterociclila de 3 a 15 membros, são independentemente opcionalmente também substituídos por 0 a 3 grupos R^{12} .

20

25

Em uma outra modalidade da invenção, R^4 é metila.

30

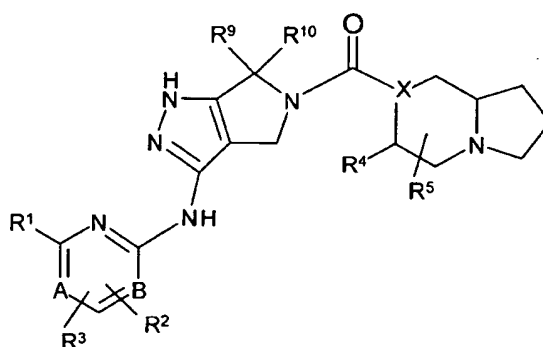
Em outra modalidade da invenção, R^1 é R^a -O- R^b , C_1 - C_8 alquila,

- C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆-perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-
- 5 S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; em que os referidos R^a, R^b, R^c, R^d,
- 10 R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, arila, a referida heterociclila de 3 a 15 membros, são independentemente opcionalmente também substituídos por 0 a 3 grupos R¹².

- Em uma outra modalidade da invenção, R¹ é -(R^d)_m-OR^a, C₁-C₈ alquila, ou -(R^d)_m-NR^aR^b. Em outra modalidade da invenção, R⁸ é R^a-O-R^b,
- 15 C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-OR^a, ou -(R^d)_m-NR^aR^b.

Em outra modalidade da invenção, cada R^d e R^e é independentemente um -(C₁-C₃ alquilenos).

- 20 A presente invenção é também direcionada a um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de Fórmula B,



(B)

em que

X é C-R¹¹ ou N, em que R¹¹ é H, halo, OH, C₁-C₃ alquila, CF₃, ou

CN;

A e B são independentemente C ou N;

R^1 é R^a-O-R^b , C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 mem-
 5 bros), $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ ou $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} cicloalquila, fenila ou heterociclila de 3 a 15 membros, pode independentemente ser também opcionalmente substitu-
 10 ido por 0 a 3 grupos R^{12} ;

R^2 e R^3 são cada qual independentemente selecionado de H, R^a-O-R^b , C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ ou $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; em que R^2 e R^3 podem juntos op-
 20 cionalmente ciclizar para formar uma heterociclila de 3 a 7 membros saturada ou insaturada fundida à heteroarila contendo N de 6 membros à qual eles são ligados; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} cicloalquila, fenila ou heterociclila de 3 a 15 mem-
 25 bros, pode independentemente ser também opcionalmente substituído por 0 a 3 grupos R^{12} ;

R^4 e R^5 são cada qual independentemente selecionado de H, R^a -O- R^b , C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, $-(R^d)_m$ -(C_3 - C_{12} cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m$ -(C_1 - C_6 perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m$ -CN, $-(R^d)_m$ -C(O) R^a , $-(R^d)_m$ -C(O)OR a , $-(R^d)_m$ -C(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -OR a , $-(R^d)_m$ -OC(O) R^a , $-(R^d)_m$ -OC(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -O-S(O) R^a , $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2$ R a , $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2$ NR a R b , $-(R^d)_m$ -OS(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -NO $_2$, $-(R^d)_m$ -NR a R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)OR b , $-(R^d)_m$ -N(R^c)C(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O) $_2$ R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O)R b , $-(R^d)_m$ -SR a , $-(R^d)_m$ -S(O) R^a , $-(R^d)_m$ -S(O) $_2$ R a , $-(R^d)_m$ -S(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -S(O) $_2$ NR a R b , $-(R^d)_m$ -O-(R^e) $_m$ -NR a R b ou $-(R^d)_m$ -NR a -(R^e)-OR b ; em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3 - C_{12} cicloalquila, arila ou heterociclila de 3 a 15 membros é independentemente opcionalmente também substituído por 0 a 3 grupos R^{12} ,

R^8 é H, R^a -O- R^b , C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, $-(R^d)_m$ -(C_3 - C_{12} cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m$ -(C_1 - C_6 perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m$ -CN, $-(R^d)_m$ -C(O) R^a , $-(R^d)_m$ -C(O)OR a , $-(R^d)_m$ -C(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -OR a , $-(R^d)_m$ -OC(O) R^a , $-(R^d)_m$ -OC(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -O-S(O) R^a , $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2$ R a , $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2$ NR a R b , $-(R^d)_m$ -OS(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -NO $_2$, $-(R^d)_m$ -NR a R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)OR b , $-(R^d)_m$ -N(R^c)C(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O) $_2$ R b , $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O)R b , $-(R^d)_m$ -SR a , $-(R^d)_m$ -S(O) R^a , $-(R^d)_m$ -S(O) $_2$ R a , $-(R^d)_m$ -S(O)NR a R b , $-(R^d)_m$ -S(O) $_2$ NR a R b , $-(R^d)_m$ -O-(R^e) $_m$ -NR a R b ou $-(R^d)_m$ -NR a -(R^e)-OR b ; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3 - C_{12} cicloalquila, fenila, ou heterociclila de 3 a 15 membros é independentemente opcionalmente também substituído por 1 a 3 grupos selecionados de -F, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 perfluoroalquila, hidroxila, C_1 - C_6 alcóxila, ou oxo;

R^9 e R^{10} são cada qual independentemente C_1 - C_2 alquila ou podem juntos ciclizar para formar uma ciclopropila ou ciclobutila;

cada R^{12} é independentemente H, R^a -O- R^b , C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, $-(R^d)_m$ -(C_3 - C_{12} cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -

(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m-(C_1-C_6 \text{ perfluoroalquila})$, $-(R^d)_m$ -
 haleto, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ -
 OR^a, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m$ -
 OS(O)₂R^a, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m$ -
 5 NR^aR^b, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ -
 $N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m$ -
 $S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ ou $-(R^d)_m$ -
 $NR^a-(R^e)-OR^b$; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila,
 alquinila, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, fenila, ou heterociclila de 3 a
 10 15 membros, é independentemente opcionalmente também substituído por 1
 a 3 grupos selecionados de -F, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ perfluoroalquila, hidroxila,
 C₁-C₆ alcoxila ou oxo;

cada R^a, R^b e R^c é independentemente selecionado de H, C₁-C₈
 alquila, C₂-C₈ alquenila, $-(R^d)_m-(C_3-C_8 \text{ cicloalquila})$, $-(R^d)_m-(C_3-C_8 \text{ cicloalque-}$
 15 nila), C₂-C₈ alquinila, $-(R^d)_m$ -fenila, ou $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 7 mem-
 bros), e cada R^a, R^b e R^c é independentemente opcionalmente também
 substituído por 1 a 3 grupos selecionados de haleto, hidroxila, -CN, C₁-C₆
 alquila, C₁-C₆ perfluoroalquila, C₁-C₆ alcoxila e C₁-C₆ alquilamino; ou, quan-
 do conectados ao mesmo nitrogênio, R^a e R^b podem juntos opcionalmente
 20 formar uma heterociclila de 3 a 7 membros, que pode opcionalmente ser
 também substituída por 0 a 3 grupos selecionados de haleto, hidroxila, -CN,
 C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ perfluoroalquila, C₁-C₆ alcoxila ou C₁-C₆ alquilamino;

cada R^d e R^e é independentemente $-(C_1-C_3 \text{ alquileno})$ -, $-(C_2-C_5$
 alquenileno)-, ou $-(C_2-C_5 \text{ alquinileno})$ -;

25 e cada m é independentemente 0 ou 1.

Em uma modalidade da invenção de Fórmula (B), A é N e B é C.

Em uma outra modalidade de Fórmula (B), em que R⁹ e R¹⁰ são
 ambos metila.

Em outra modalidade de Fórmula (B), R⁴ é $-(R^d)_m-OR^a$, C₁-C₈
 30 alquila, C₂-C₈ alquenila ou C₂-C₈ alquinila. Em uma outra modalidade, R⁴ é
 metila.

Em outra modalidade de Fórmula (B), R^1 é $-(R^d)_m-OR^a$, C_1-C_8 alquila, ou $-(R^d)_m-NR^aR^b$.

Em outra modalidade de Fórmula (B), cada R^d e R^e é independentemente um $-(C_1-C_3 \text{ alquilenos})$.

- 5 A presente invenção é direcionada aos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis selecionados do grupo consistindo em:
- N^4 -(6,6-dimetil-5- $\{[(2S)$ -2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)- N^2 -etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,
- N^4 -(6,6-dimetil-5- $\{[(2S)$ -2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-
10 hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor- N^2 , N^2 -dimetilpirimidina-2,4-diamina,
 N^2 -ciclopropil- N^4 -(6,6-dimetil-5- $\{[(2S)$ -2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,
- N^4 -(6,6-dimetil-5- $\{[(2S)$ -2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-
15 hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor- N^2 -metilpirimidina-2,4-diamina,
 N^4 -(6,6-dimetil-5- $\{[(2S)$ -2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor- N^2 -isopropilpirimidina-2,4-diamina,
- N^4 -(6,6-dimetil-5- $\{[(2S)$ -2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)- N^2 -etilpirimidina-2,4-diamina,
- 20 N^4 -(6,6-dimetil-5- $\{[(2S)$ -2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)- N^2 , N^2 -dimetilpirimidina-2,4-diamina,
5- $\{[(8S)$ -6,8-dimetil-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-il]carbonil}- N -(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina,
- N^4 -(5- $\{[(2S,5R)$ -2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)- N^2 -etil-5-
25 fluoropirimidina-2,4-diamina,
- N^4 -(5- $\{[(2S,5R)$ -2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)- N^2 -etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,
- 30 Sal de acetato de N^2 -etil-5-flúor- N^4 -(5- $\{[(2S,5R)$ -4-(3-metoxipropil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-

- c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina,
*N*⁴-(6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6- tetra-
hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-*N*²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,
4-[(6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6- tetra-
5 hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)amino]pirimidina-2-carbonitrilo,
N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-
1- il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,
N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-metoxipropil)-2,5-
dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-
10 c]pirazol-3-amina,
2-((5*S*)-4-{[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-
hidropirrolo[3,4- *c*]pirazol-5(1*H*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,
5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-
il]carbonil}-*N*-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-
15 hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,
N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-
1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,
N-(5-flúor-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-
tetrametilpiperazin-
20 1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,
N-(5-flúor-2-isopropilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5- tetrametilpipe-
razin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,
N-(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-
il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,
25 5-{[(3*S*,8*aS*)-3,8*a*-dimetilhexa-hidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil}-*N*-
(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-
amina,
N-(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(3*S*,8*aS*)-3-metilhexa-
hidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-
30 c]pirazol-3-amina,
N-(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-

- il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
 N-[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[{(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 5 5-[[{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 10 5-[[{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-N-(4-metoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 5-[[{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 15 5-[[{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-N-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 5-[[{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 20 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[{(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[4-etil(2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 25 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[{(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[{(2S,5R)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
- 30 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[{(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-

dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-
 c]pirazol-3-amina,
 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-5-{{{(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-
 2,5- dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-
 5 c]pirazol-3-amina,
 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{{{(2S,5R)-2,4,5-
 trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{{{(2S)-2,4,5,5- te-
 trametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,
 10 5-{{{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-
 il]carbonil}-N-
 (2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-
 c]pirazol-3-amina,
 5-{{{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-N-
 15 (2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-
 c]pirazol-3-amina,
 2-((5S)-4-{{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-
 idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,
 2-((5S)-4-{{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-
 20 idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,
 5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-[5-flúor-2-(2,2,2-
 trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-
 3-amina,
 5-{{{(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-
 25 il]carbonil}-N-
 [5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6- tetra-hidropirrolo[3,4-
 c]pirazol-3-amina,
 2-((5S)-4-{{[3-[[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-4,6- di-
 idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol.

30 A presente invenção é também direcionada a uma composição
 farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de

acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 A presente invenção é também direcionada a um método de tratar diabetes melito e suas complicações, câncer, isquemia, inflamação, distúrbios do sistema nervoso central, doença cardiovascular, mal de Alzheimer e pressão de doença dermatológica, doenças virais, distúrbios inflamatórios, ou doenças em que o fígado é um órgão alvo, o método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção é também direcionada a um método de tratar diabetes melito e suas complicações, o método compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes. Em uma outra modalidade desta invenção, as complicações compreendem retinopatia diabética (incluindo edema macular), nefropatia e neuropatia.

DEFINIÇÕES

20 Como usados aqui, os termos "compreendendo" e "incluindo" são usados em seu sentido não limitante, aberto. Como usados aqui, os termos "C₁-C₈" ou "C₂-C₈" e assim por diante, referem-se às porções tendo 1 a 8 ou 2 a 8 átomos de carbono, respectivamente.

25 O termo "alquila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui radicais de hidrocarboneto monovalentes saturados tendo porções lineares ou ramificadas. Porções alquila exemplares têm átomos de carbono na faixa de 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono.

30 O termo "alquenila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui porções alquila tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono em que alquila é como definido acima e incluindo isômeros E e Z da referida porção alquenila.

O termo "alquinila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui porções alquila tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono em que alquila é como definido acima.

5 O termo "alcoxila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui grupos O-alquila em que alquila é como definido acima.

O termo "hidroxila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui -OH.

10 O termo "amino", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido incluir o radical -NH₂, e quaisquer substituições do átomo de N.

Os termos "halogênio" e "halo", como usados aqui, a menos que de outra maneira indicado, representam cloro, flúor, bromo ou iodo.

O termo "trifluorometila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido representar um grupo -CF₃.

15 O termo "perfluoroalquila", como usado aqui, é pretendido representar um grupo alquila em que todos os hidrogênios ligados aos carbonos foram substituídos por flúor, tal como CF₃, CF₂-CF₃, C(CF₂)(CF₂) e assim por diante.

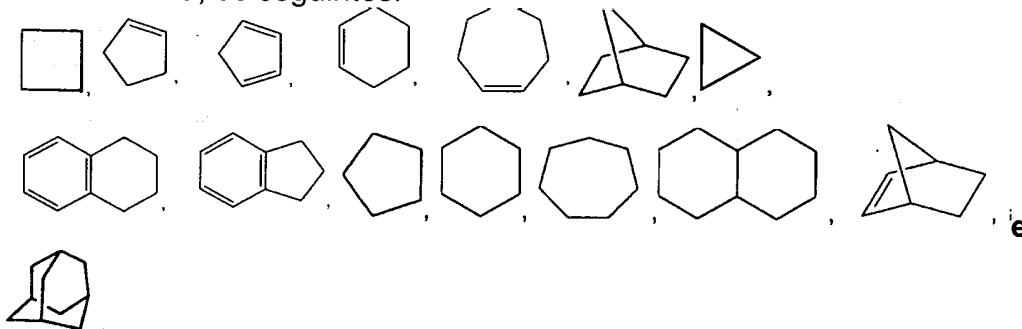
20 O termo "trifluorometóxi", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido representar um grupo -OCF₃.

O termo "ciano", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido representar um grupo -CN.

O termo "CH₂Cl₂", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido representar diclorometano.

25 O termo "C₃-C₁₂ cicloalquila" ou "C₅-C₈ cicloalquila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, refere-se a um hidrocarboneto monocíclico ou fundido, bicíclico ou tricíclico espiro ou não fundido, saturado ou parcialmente saturado, não-aromático referido aqui contendo um total de 3 a 12 átomos de carbono, ou 5 a 8 átomos de carbono de anel, respectivamente. 30 Cicloalquilas exemplares incluem anéis tendo de 3 a 10 átomos de carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila,

e adamantila. Exemplos ilustrativos de cicloalquila são derivados de, porém não limitados a, os seguintes:



O termo "arila", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático por remoção de um hidrogênio, tal como fenila ou naftila.

O termo "heterociclila de (3 a 15)-membros", "heterociclila de (3 a 7)-membros", "heterociclila de (6 a 10)-membros", ou "heterociclila de (4 a 10)-membros", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui grupos heterocíclicos aromáticos e não-aromáticos contendo um a quatro heteroátomos cada qual selecionado de O, S e N, em que cada grupo heterocíclico tem de 3 a 15, 3 a 7, 6 a 10, ou 4 a 10 átomos, respectivamente, em seu sistema de anel, e com a condição de que o anel do referido grupo não contenha dois átomos de O ou S adjacentes. Grupos heterocíclicos não-aromáticos incluem grupos tendo apenas 3 átomos em seu sistema de anel, porém grupos heterocíclicos aromáticos devem ter pelo menos 5 átomos em seu sistema de anel. Os grupos heterocíclicos incluem sistemas de anel fundidos a benzo. Um exemplo de um grupo heterocíclico de 3 membros é aziridina, um exemplo de um grupo heterocíclico de 4 membros é azetidina (derivado de azetidina). Um exemplo de um grupo heterocíclico de 5 membros é tiazolila, um exemplo de um anel de 7 membros é azepinila, e um exemplo de um grupo heterocíclico de 10 membros é quinolinila. Exemplos de grupos heterocíclicos não-aromáticos são pirrolidinila, tetra-hidrofuranila, di-idrofuranila, tetra-hidrotienila, tetra-hidropiranila, di-idropiranila, tetra-hidrotiopiranila, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanila, piperazinila, azetidina, oxetanila, tietanila, homopiperidinila, oxepanila, tie-

panila, oxazepinila, diazepinila, tiazepinila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, indolinila, 2H-piranila, 4H-piranila, dioxanila, 1,3-dioxolanila, pirazolinila, ditianila, ditiolanila, di-idropiranila, di-idrotienila, di-idrofurana, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanila, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanila, 3H-indolila e quinolinila. Heterociclos incluem estruturas de anel aromáticas monocíclicas e policíclicas, com "heteroarilas de (5 a 12)-membros" referindo-se àqueles que são heterociclos tendo 5 a 12 átomos em seus sistema(s) de anel. Exemplos de "heteroarilas de (5 a 12)-membros" são piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, e furopiridinila. Os grupos anteriores, como derivados dos grupos listados acima, podem ser ligados a C ou ligados a N onde tal for possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrol pode ser pirrol-1-ila (ligado a N) ou pirrol-3-ila (ligado a C). Além disso, um grupo derivado de imidazol pode ser imidazol-1-ila (ligado a N) ou imidazol-3-ila (ligado a C). Os grupos heterocíclicos mencionados acima podem ser opcionalmente substituídos em quaisquer átomo(s) de carbono, enxofre, ou nitrogênio de anel por um a dois oxo, por anel. Um exemplo de um grupo heterocíclico em que 2 átomos de carbono de anel são substituídos com porções oxo é 1,1-dioxo-tiomorfolinila. Outros exemplos ilustrativos de heterocíclico de 4 a 10 membros são derivados de, porém não limitados a, os seguintes:

O termo "heterociclila de (12 a 15)-membros", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui grupos heterocíclicos aromáticos e não-aromáticos que estão em uma configuração parcialmente fundida ou espirocíclica e que contêm pelo menos um N e 1 a 5 heteroátomos op-
cionalmente adicionais cada qual selecionado de O, S e N, em que o grupo heterocíclico tem de 12 a 15 átomos, respectivamente, em seu sistema, e com a condição de que qualquer anel do referido grupo não contenha dois átomos de O ou S adjacentes. Os grupos heterocíclicos incluem anel fundi-
do tricíclico e sistemas espirocíclicos. Um exemplo de um grupo heterocíclico tricíclico de 13 membros é 3,4-di-idropirazino[1,2-a]benzimidazol e um exemplo de um grupo heterocíclico espirocíclico de 15 membros é 3,4-di-idro-1'H-espirocromeno.

Um "solvato" é pretendido significar uma forma de solvato farmacologicamente aceitável de um composto especificado que mantém a efi-

cácia biológica de tal composto. Exemplos de solvatos incluem compostos da invenção em combinação com água, isopropanol, etanol, metanol, DMSO (dimetilsulfóxido), acetato de etila, ácido acético, ou etanolamina.

A frase "sal(s) farmaceuticamente aceitável(is)", como usada aqui, a menos que de outra maneira indicado, inclui sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes nos compostos de fórmula (A) ou fórmula (B). Os compostos de fórmula (A) ou fórmula (B) que são básicos na natureza são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos básicos de fórmula (A) ou fórmula (B) são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis, tais como os sais de acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, di-idrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsucinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobrometo, cloridrato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiododo, e valerato.

O termo "tratar", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, significa reverter, aliviar, inibir o progresso de, ou prevenir o distúrbio ou condição a qual tal termo aplica-se, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição. O termo "tratamento", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, refere-se ao ato de tratar como "tratar" é definido imediatamente acima.

A frase "quantidade terapeuticamente eficaz", como usada aqui, refere-se àquela quantidade de fármaco ou agente farmacêutico que extrairá a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal, ou humano

que está sendo procurada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro.

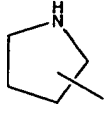
O termo "substituído" significa que o grupo ou porção especificado transporta um ou mais substituintes. O termo "não substituído" significa que o grupo especificado não transporta nenhum substituinte. O termo

5 "opcionalmente substituído" significa que o grupo especificado é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes.

De acordo com convenção, em alguma fórmula estrutural incluída, os átomos de carbono e seus átomos de hidrogênio ligados não são explicitamente descritos por exemplo,

representa um grupo metila,

10  representa um grupo etila,  representa um grupo ciclopentila, etc. Além disso, a descrição de qualquer grupo cíclico (arila, heterocíclico ou cicloalquila) com uma ligação que não é diretamente ligada a um átomo

de anel, por exemplo,  indica que o ponto de ligação pode ser em qualquer átomo de anel disponível do grupo cíclico.

15 Certos compostos de fórmula (A) ou fórmula (B) podem ter centros assimétricos e portanto existir em diferentes formas enantioméricas. Todos os isômeros óticos e estereoisômeros dos compostos de fórmula (A) ou fórmula (B), e misturas dos mesmos, são considerados estar no escopo da invenção. Com respeito aos compostos de fórmula (A) ou fórmula (B), a

20 invenção inclui o uso de um racemato, uma ou mais formas enantioméricas, uma ou mais formas diastereoméricas, ou misturas dos mesmos. Os compostos de fórmula (A) ou fórmula (B) podem também existir como tautômeros. Esta invenção refere-se ao uso de todos os tais tautômeros e misturas dos mesmos.

25 Certos grupos funcionais contidos dentro dos compostos da presente invenção podem ser substituídos por grupos bioisostéricos, isto é, grupos que têm requisitos espaciais ou eletrônicos similares ao grupo origem, porém exibem propriedades físicoquímicas distintas ou melhoradas ou ou-

tras propriedades. Exemplos adequados são bem conhecidos por aqueles versados na técnica, e incluem, porém não são limitados às porções descritas em Patini e outro, Chem. Rev, 1996, 96, 3147-3176 e referências citadas aqui.

5 A invenção objeto também inclui compostos isotopicamente rotulados, que são idênticos àqueles relacionados na fórmula (A) ou fórmula (B), porém para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa habitualmente encontrado na natureza. Exemplos de
10 isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , e ^{36}Cl , respectivamente. Compostos da presente invenção e sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos dos referidos compostos que contêm os isótopos anteriormente mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos são inclusos
15 no escopo desta invenção. Certos compostos isotopicamente rotulados da presente invenção, por exemplo aqueles nos quais isótopos radioativos tais como ^3H e ^{14}C são incorporados, são úteis em ensaios de distribuição ao tecido de fármaco e/ou substrato. Isótopos triciados, isto é, ^3H , e carbono-
20 14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é, ^2H , pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo requisitos de meia-vida *in vivo* aumentada ou dosagem reduzida e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente rotulados de
25 fórmula (A) ou fórmula (B) desta invenção podem geralmente ser preparados por realizar os procedimentos descritos nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, substituindo-se um reagente isotopicamente rotulado facilmente disponível por um reagente não isotopicamente rotulado.

30 O termo "mmol", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar milimol. O termo "equiv", como usado

aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar equivalente. O termo "mL", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar mililitro. O termo "U", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar unidades. O termo "mm" como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar milímetro. O termo "g", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar grama. O termo "kg", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar quilograma. O termo "h", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar hora. O termo "min", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar minuto. O termo "μL", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar microlitro. O termo "μM", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar micromolar. O termo "μm", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar micrômetro. O termo "M", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar molar. O termo "N", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar normal. O termo "nm", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar nanômetro. O termo "nM", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar nanoMolar. O termo "amu", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar unidade de massa atômica. O termo "°C", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar Celsius. O termo "m/z", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar, relação de massa/carga. O termo "wt/wt", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar peso/peso. O termo "v/v", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar volume/volume. O termo "mL/min", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar mililitro/minuto. O termo "UV", como usado aqui, a menos que de outra ma-

neira indicado, é pretendido significar ultravioleta. O termo "APCI-MS", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar espectroscopia de massa por ionização química de pressão atmosférica. O termo "HPLC", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar cromatografia líquida de alto desempenho. A cromatografia foi realizada em uma temperatura de cerca de 20°C, a menos que de outra maneira indicado. O termo "LC", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar cromatografia líquida. O termo "LCMS", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar espectroscopia de massa de cromatografia líquida. O termo "TLC", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar cromatografia de camada fina. O termo "SFC", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar cromatografia de fluido supercrítico. O termo "sat" como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar saturado. O termo "aq" como usado aqui, é pretendido significar aquoso. O termo "ELSD" como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar detecção de dissipação de luz evaporativa. O termo "MS", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar espectroscopia de massa. O termo "HRMS (ESI)", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar espectrometria de massa de alta resolução (ionização por eletrovaporização). O termo "Anal.", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar analítico. O termo "Calcd", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar calculado. O termo "N/A", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar não testado. O termo "TA", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar temperatura ambiente. O termo "Mth.", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar Método. O termo "Celite[®]", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar um agente de filtro de diatomita

sólido branco comercialmente disponibilizado por World Minerals localizado em Los Angeles, Califórnia USA. O termo "Eg.", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar exemplo.

Termos tais como $-(CR^3R^4)_t$ ou $-(CR^{10}R^{11})_v$, por exemplo, são usados, R^3 , R^4 , R^{10} e R^{11} podem variar com cada iteração de t ou v acima 1. Por exemplo, onde t ou v for 2 os termos $-(CR^3R^4)_v$ ou $-(CR^{10}R^{11})_t$ podem equiparar-se a $-CH_2CH_2-$, ou $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, ou qualquer número de porções similares incluídas no escopo das definições de R^3 , R^4 , R^{10} e R^{11} .

O termo " K_i ", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar valores de constante de inibição de enzima. O termo " K_i app", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar K_i aparente. O termo " IC_{50} ", como usado aqui, a menos que de outra maneira indicado, é pretendido significar concentrações requeridas para pelo menos 50% de inibição de enzima.

Outros aspectos, vantagens, e características da invenção tornar-se-ão evidentes a partir da descrição detalhada abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA E MODALIDADES DA INVENÇÃO

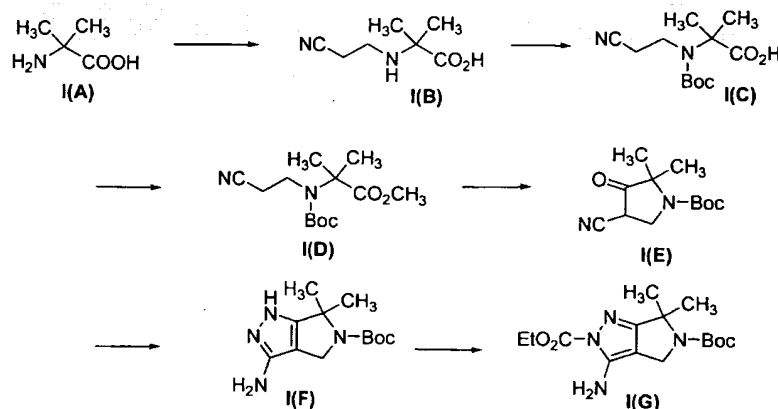
Os seguintes Esquemas de reação ilustram a preparação dos compostos da presente invenção. A menos que de outra maneira indicado, R^1 até R^{12} e R^a até R^e nos esquemas de reação e na descrição que segue são como definidos acima.

Descrição Detalhada

Compostos de fórmulas I-III podem ser preparados seguindo as rotas sintéticas nos Esquema 1 e Esquema 2. Nos Esquema 1 e Esquema 2 e as descrições a seguir, "BOC", "Boc" ou "boc" significa N-*tert*-butoxicarbonila, DCM significa CH_2Cl_2 , DIPEA (também conhecido como base de Hunig) significa di-isopropil etil amina, DMA significa dimetil amina, "DMF" significa dimetil formamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, Et significa $-CH_2CH_3$, "MTBE" significa éter t-butil metílico, NMP significa 1-metil-2-pirrolidinona, TEA significa trietil amina, TFA significa ácido trifluoroacético,

THF significa tetra-hidrofurano. Enquanto os esquemas 1 e 2 e a descrição referem-se ao composto **I**, esquemas 1 e 2 e a descrição são igualmente aplicáveis aos compostos **II** e **III**.

Esquema 1

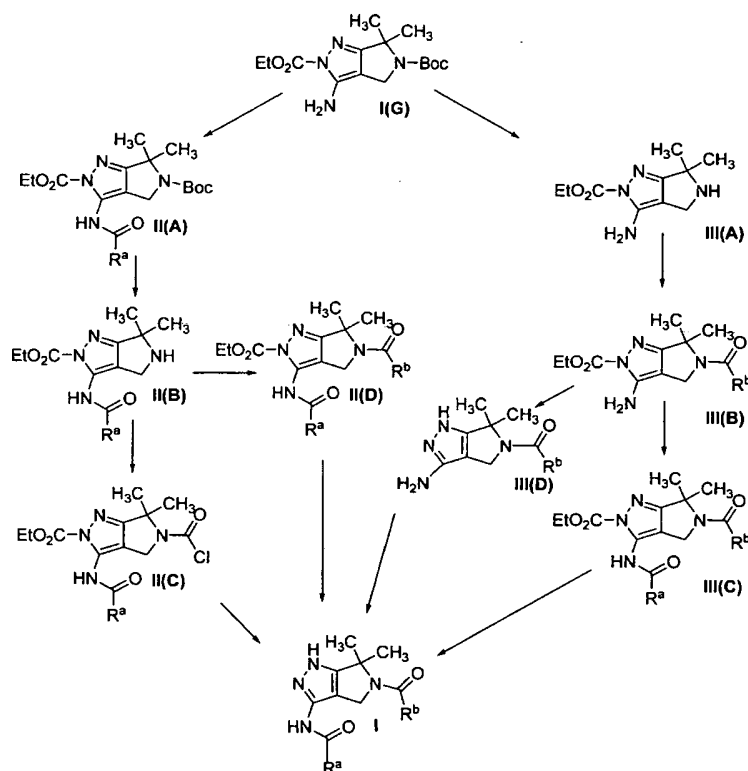


- 5 O Esquema 1 ilustra a síntese do intermediário **I(A)** usado para preparar compostos de fórmula **I**. O grupo amino do aminoácido substituído **I(A)** é alquilado para fornecer o composto **I(B)**. Isto pode tipicamente ser feito por tratamento do composto **I(A)** com um agente de alquilação na presença de uma base. Uma porção de ligação dupla eletrofílica ativada é um
- 10 um reagente de alquilação comumente usado. Uma condição de reação típica de alquilação de **I(A)** com uma porção de ligação dupla eletrofílica ativada é tratar **I(A)** com a porção de ligação dupla ativada na presença de uma base forte. Preparação aquosa subsequente fornece o composto **I(B)**. O grupo amino do composto **I(B)** é em seguida protegido com um grupo boc
- 15 para fornecer o composto **I(C)**. Isto pode tipicamente ser feito por tratamento do composto **I(B)** com agente Boc na presença de uma base. Uma condição típica é tratar o composto **I(B)** com (Boc)₂O na presença de Me₄NOH em MeCN como um solvente. O grupo ácido carboxílico do composto **I(C)** é em seguida convertido em um éster metílico do composto **I(D)**. Uma condição
- 20 típica de converter o grupo ácido carboxílico no grupo éster metílico é tratar **I(C)** com iodeto de metila em DMF na presença de uma base. O Composto **I(D)** em seguida passa por uma condensação de aldol intramolecular para fornecer o composto **I(E)**. Isto pode tipicamente ser feito por tratamento do

composto **I(D)** com uma base forte em um solvente aprótico. Uma condição típica é tratar o composto **I(D)** com t-BuOK em tolueno. Preparação aquosa subsequente fornece o composto **I(E)**. O Composto **I(E)** em seguida passa por uma ciclização de 2+3 com uma porção de hidrazina para formar o composto **I(F)**. Uma condição típica da ciclização é refluxar o composto **I(E)** com hidrazina e ácido acético em EtOH. O nitrogênio de pirazol de base livre do composto **I(F)** é em seguida acilado para fornecer o composto **I(G)**. Uma condição típica da acilação é tratar o composto **I(F)** com carbonato de etila de cloro em THF.

Condições sintéticas mais detalhadas para o composto **I(G)** do Esquema 1 podem ser encontradas em Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos nº 2003/0171357 e Publicação de PCT WO 02/12242, as descrições dos quais são incorporadas por meio deste por referência.

Esquema 2



O Esquema 2 ilustra duas rotas através das quais os compostos de fórmula **I** podem ser preparados a partir do intermediário **I(G)**. Na primeira rota do Esquema 2, o composto **I(G)** passa por uma reação nucleofílica

com uma porção de eletrófilo R^a . Esta reação nucleofílica pode ser uma acilação, alquilação, sulfonilação, aminação reductiva ou uma de muitas outras reações que uma funcionalidade amina realiza. Uma condição de reação de acilação típica é tratar o composto **I(G)** com um agente de acilação tal como R^a -COCl, na presença de uma base tal como 2 equivalentes de DIPEA, em um solvente tal como diclorometano. A mistura reacional é agitada entre 0°C e a temperatura ambiente durante 12 horas. Preparação aquosa subsequente fornece o composto **II(A)**. O grupo Boc no nitrogênio de pirrol do composto **II(A)** é em seguida removido para fornecer o composto **II(B)**. Isto pode tipicamente ser feito por tratamento de **II(A)** com um ácido forte. Uma condição de reação típica é tratar o composto **II(A)** com 4 N de HCl em dioxano e DCM. Preparação aquosa subsequente fornece o composto **II(B)**. O NH de pirrol do composto **II(B)** é em seguida convertido no cloroformiato **II(C)**. Isto pode tipicamente ser feito usando fosgene, trifosgene, ou algum equivalente. Uma condição de reação típica é tratar **II(B)** com 2 equivalentes de trifosgene em DCM a 0°C durante quatro horas. Preparação básica suave subsequente com NaHCO_3 saturado e purificação fornecem o composto **I(C)**. O Composto **II(C)** é em seguida tratado com uma porção de nucleófilo R^a . O nucleófilo pode ser um álcool, amina ou uma de quaisquer outras funcionalidades que podem reagir com o eletrófilo **II(C)**. Uma reação típica envolve tratamento de **II(C)** com um nucleófilo tal como 1,5 equivalente de um álcool na presença de 2 equivalentes de base tal como K_2CO_3 em um solvente tal como DME. A reação é aquecida para 80°C durante oito horas e o solvente removido. Alternativamente, **II(C)** pode ser tratado com 1,5 equivalente de uma amina na presença de 1 equivalente de base tal como DIPEA em um solvente tal como THF. Preparação subsequente em um solvente prótico tal como metanol na presença de base tal como TEA seguida por purificação fornece o composto de fórmula I.

Alternativamente, o composto **II(B)** pode em seguida passar por uma reação nucleofílica com um eletrófilo (COR^b) para fornecer o composto **II(D)**. A reação nucleofílica realizada para esta transformação pode ser uma

alquilação, acilação, sulfonilação, aminação redutiva. Uma reação de acilação de **II(B)** para fornecer **II(D)** é realizada por tratamento do composto **II(B)** com um reagente de acilação na presença de base. Uma condição de reação típica é misturar o composto **II(B)** com excesso de base, tal como DIPEA em DCM e adicionar a solução resultante a um isocianato a 0°C. A reação é agitada durante 2 horas e a preparação aquosa subsequente fornece o composto **II(D)**. O grupo de proteção de éster etílico no nitrogênio de pirazol do composto **II(D)** é removido para fornecer o composto de fórmula **I**. Isto pode tipicamente ser feito por tratamento do composto **II(D)** com uma base. Uma condição de reação típica é refluxar o composto **II(D)** em dioxano e DCM na presença de 2 a 3 equivalentes de LiOH. Preparação aquosa subsequente fornece o composto de fórmula **I**.

Na segunda rota do Esquema 2, o grupo Boc no nitrogênio de pirrol é removido para fornecer o composto **III(A)**. A reação pode tipicamente ser realizada por tratamento do composto **I(G)** com um ácido forte. Uma condição de reação típica é tratar o composto **I(G)** com 4 N de HCl em dioxano e DCM. Preparação aquosa subsequente fornece o composto **III(A)**. Composto **III(A)** pode em seguida passar por uma reação nucleofílica com um eletrófilo (COR^b) para fornecer o composto **III(B)**. Porque o grupo -NH₂ ligado ao pirazol no composto **III(A)** é menos reativo do que o nitrogênio de pirrol de **III(A)**, a transformação de **III(A)** em **III(B)** pode ser realizada sem proteger o grupo -NH₂ de pirazol do composto **III(A)**. A reação nucleofílica realizada para esta transformação pode ser uma alquilação, acilação, sulfonilação, aminação redutiva. Condições de reação suaves relativas são preferidas para obter a seletividade de reação. Uma reação de acilação de **III(A)** para fornecer **III(B)** é realizada por tratamento do composto **III(A)** com um reagente de acilação na presença de base. Uma condição de reação típica é misturar o composto **III(A)** com excesso de base, tal como DIPEA em DCM e adicionar a solução resultante a um isocianato a 0°C. A mistura reacional é mantida a 0°C durante cerca de duas horas e a preparação aquosa subsequente fornece o composto **III(B)**.

Composto **III(B)** em seguida passa por uma reação nucleofílica com uma porção de eletrófilo R^a . Esta reação nucleofílica pode ser uma acilação, alquilação, sulfonilação, aminação redutiva ou uma de muitas outras reações que uma funcionalidade amina realiza. Uma condição de reação de acilação típica é tratar o composto **III(B)** com um agente de acilação tal como R^a -NCO na presença de uma base tal como 2 equivalentes de DIPEA em um solvente tal como diclorometano durante 2 horas. Alternativamente, **III(B)** pode ser tratado com um agente de acilação tal como R^a -COOR, onde R é um grupo de ativação tal como p-nitrofenila, na presença de uma base tal como 2 equivalentes de DIPEA, em um solvente tal como 1,2-dicloroetano. Preparação aquosa subsequente fornece o composto **III(C)**. O grupo de proteção de éster etílico no nitrogênio de pirazol do composto **III(C)** é removido tipicamente com uma base para fornecer o composto de base livre **I**. Uma condição de reação típica é misturar o composto **III(C)** com TEA em um solvente prótico tal como metanol seguido por purificação para fornecer o composto de fórmula **I**.

Alternativamente, o grupo de proteção de éster etílico no nitrogênio de pirazol do composto **III(B)** é removido para fornecer o composto de base livre **III(D)**. Isto pode tipicamente ser feito por tratamento do composto **III(B)** com uma base. Uma condição de reação típica é refluxar o composto **III(B)** em dioxano e DCM na presença de 2 a 3 equivalentes de LiOH. Preparação aquosa subsequente fornece o composto **III(D)**. O Composto **III(D)** em seguida passa por uma reação nucleofílica com uma porção de eletrófilo R^a . Esta reação nucleofílica pode ser uma acilação, alquilação, sulfonilação, aminação redutiva ou uma de muitas outras reações que uma funcionalidade amina realiza. Uma condição de reação de acilação típica é tratar o composto **III(D)** com um agente de acilação tal como R^a -COCl, na presença de uma base tal como 2 equivalentes de DIPEA em um solvente tal como diclorometano. A mistura reacional é agitada durante quatro horas e preparação aquosa subsequente e purificação fornecem o composto de fórmula **I**.

Qualquer um dos compostos acima de fórmula (A) e (B) como

definido acima pode ser convertido em outro composto análogo por manipulações químicas padrões. Todos os materiais de partida, reagentes, e solventes são comercialmente disponíveis e são conhecidos por aqueles versados na técnica a menos que de outra maneira relatado. Estas manipulações químicas são conhecidas por aqueles versados na técnica e incluem

5 (a) remoção de um grupo de proteção por métodos delineados em T. W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley e Sons, Nova Iorque, 1991; (b) deslocamento de um grupo de saída (haletos, mesilatos, tosilatos, etc) com uma amina primária ou secundária, tiol

10 ou álcool para formar uma amina secundária ou terciária, tioéter ou éter, respectivamente; (c) tratamento de aminas primárias e secundárias com um isocianato, cloreto ácido (ou outro derivado de ácido carboxílico ativado), cloroformiato de alquila/arila ou cloreto de sulfonila para fornecer a uréia, amida, carbamato ou sulfonamida correspondente; (d) aminação redutiva de

15 uma amina primária ou secundária usando um aldeído.

Os compostos da presente invenção podem ter átomos de carbono assimétricos. Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais com base em suas diferenças físicoquímicas por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo,

20 por cromatografia ou cristalização fracional. Enantiômeros podem ser separados por conversão das misturas enantioméricas em uma mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, álcool), separação dos diastereômeros e conversão (por exemplo, hidrólise) dos diastereômeros individuais nos enantiômeros puros correspondentes. Todos os tais isômeros, incluindo misturas diastereoméricas e

25 enantiômeros puros são considerados como parte da invenção.

Os compostos de fórmula (A) ou fórmula (B) que são básicos em natureza são capazes de formar uma ampla variedade de diferentes sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Embora tais sais devam ser

30 farmacologicamente aceitáveis para administração aos animais, é frequentemente desejável na prática inicialmente isolar o composto de fórmula (A) ou

fórmula (B) da mistura reacional como um sal farmaceuticamente inaceitável e em seguida simplesmente converter o último no composto de base livre por tratamento com um reagente alcalino e subsequentemente converter a última base livre em um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

- 5 Os sais de adição de ácido dos compostos base desta invenção são facilmente preparados por tratamento do composto base com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido mineral ou orgânico escolhido em um meio solvente aquoso ou em um solvente orgânico adequado, tal como metanol ou etanol. Sob evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido dese-
- 10 do é facilmente obtido. O sal de ácido desejado pode também ser precipitado de uma solução da base livre em um solvente orgânico por adição à solução de um ácido mineral ou orgânico apropriado.

- Aqueles compostos de fórmula (A) ou fórmula (B) que são ácidos em natureza são capazes de formar sais de base com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem os sais de
- 15 metal de álcali ou metal alcalino terroso e particularmente, os sais de sódio e potássio. Estes sais são todos preparados por técnicas convencionais. As bases químicas que são usadas como reagentes para preparar os sais de base farmaceuticamente aceitáveis desta invenção são aquelas que formam
- 20 sais de base não tóxicos com os compostos ácidos de fórmula (A) ou fórmula (B). Tais sais de base não tóxicos incluem aqueles derivados de tais cátions farmacologicamente aceitáveis como sódio, potássio, cálcio, e magnésio, etc. Estes sais podem facilmente ser preparados por tratamento dos compostos ácidos correspondentes com uma solução aquosa contendo os
- 25 cátions farmacologicamente aceitáveis desejados, e em seguida evaporação da solução resultante até a secura, preferivelmente sob pressão reduzida. Alternativamente, eles podem também ser preparados misturando-se soluções alcanólicas inferiores dos compostos ácidos e o alcóxido de metal de álcali desejado um com o outro, e em seguida evaporação da solução resul-
- 30 tante até a secura da mesma maneira como previamente. Em qualquer caso, quantidades estequiométricas de reagentes são preferivelmente empre-

gadas a fim de garantir integridade de reação e produções máximas do produto final desejado.

Os compostos da presente invenção são inibidores de proteína quinase C e preferivelmente seletivamente inibem isozimas beta-1, beta-2 e opcionalmente alfa de proteína quinase C. Com respeito à isozima beta-2 em particular, os compostos da presente invenção têm valores K_i de menos do que 100 nM.

Como um inibidor de proteína quinase C, os compostos são úteis no tratamento de condições nas quais proteína quinase C tem demonstrado um papel na patologia. Condições reconhecidas na técnica incluem: diabetes melito e suas complicações, câncer, isquemia, inflamação, distúrbios do sistema nervoso central, doença cardiovascular, mal de Alzheimer e doença dermatológica.

Proteína quinase C foi ligada a diversos aspectos diferentes de diabetes. Atividade excessiva de proteína quinase C foi ligada a defeitos de sinalização de insulina e portanto à resistência à insulina observada em diabetes tipo II. Karasik, A. e outro. J. Biol. Chem. 265: 10226-10231 (1990); Chen, K.S. e outro. Trans.Assoc.Am.Physicians 104: 206-212 (1991); Chin, J. E. e outro. J. Biol. Chem. 268: 6338-6347 (1993). Além disso, estudos têm demonstrado um aumento acentuado em atividade de proteína quinase C em tecidos conhecidos serem suscetíveis às complicações diabéticas quando expostos às condições hiperglicêmicas. Lee, T.S. e outro, J. Clin. Invest. 83: 90-94 (1989); Lee, T.S. e outro. Proc. Natl. Acad. Sci USA 86: 5141-5145 (1989); Craven, P.A. e DeRubertis, F.R. J. Clin. Invest. 83: 1667-1675 (1989); Wolf. B.A. J. Clin. Invest. 87: 1643-1648 (1991).

Atividade de proteína quinase C foi por muito tempo associada com crescimento celular, promoção de tumor e câncer. Rotenberg, S.A. e Weinstein, I.B. Biochem. Mol. Aspects Sel. Cancer 1: 25-73 (1991). Ahamd e outro. Molecular Pharmacology: 43, 858-862 (1993). É conhecido que inibidores de proteína quinase C são eficazes na prevenção de desenvolvimen-

to de tumor em animais. Meyer, T. e outro. Int. J. Cancer 43: 851-856 (1989); Akinagaka, S. e outro. Cancer Res. 51: 4888-4892 (1991). Mais recentemente, o inibidor de proteína quinase C β , Enzastauring (LY317615.HCl) foi mostrado ter um efeito no tumor direto por induzimento de apoptose e supressão de proliferação de célula de tumor cultivada, em particular sobre glioblastoma humano e carcinoma de cólon. Graff e outro, Cancer Res. 16: 7462- 7469 (2005). Os compostos da presente invenção também agem como agentes de reversão de múltiplos fármacos (MDR) tornando-os compostos eficazes quando administrados em conjunto com outros agentes quimioterápicos.

Inibidores de proteína quinase C foram mostrados bloquear respostas inflamatórias tais como explosão oxidativa de neutrófilo, subregulação de CD3 em linfócitos T, e edema de pata induzido por forbol. Towemy, B. e outro. Biochem. Biophys. Res. Commun. 171: 1087- 1092 (199)); Mulqueen, MJ. e outro. Agents Actions 37: 85-89 (1992). Consequentemente, como inibidores de PKC, os presentes compostos são úteis no tratamento de inflamação.

Atividade de proteína quinase C desempenha um papel central no funcionamento do sistema nervoso central. Huang, K.P. Trends Neurosci. 12: 425-432 (1989). Além disso, inibidores de proteína quinase C foram mostrados prevenir o dano observado em injúria cerebral isquêmica focal e central e edema cerebral. Hara, H. e outro. J. Cereb. Blood Flow Metab. 10: 646-653(1990); Shibata, S. e outro. Brain Res. 594: 290-294 (1992). Proteína quinase C foi também determinada estar implicada em mal de Alzheimer. Shimohama, S. e outro. Neurology 43: 1407-1413 (1993). Consequentemente, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de mal de Alzheimer e injúria cerebral isquêmica.

Atividade de proteína quinase C também desempenha um papel importante em doença cardiovascular. Atividade de proteína quinase C aumentada na vasculatura foi mostrada causar vasoconstrição aumentada e hipertensão. Um inibidor de proteína quinase C conhecido preveniu este

- aumento. Bilder, G.E. e outro. J. Pharmacol. Exp. Ter. 252: 526-430 (1990).
 Porque inibidores de proteína quinase C demonstram inibição da explosão oxidativa de neutrófilo, inibidores de proteína quinase C são também úteis no tratamento de isquemia cardiovascular e melhora da função cardíaca seguindo isquemia. Muid, R.E. e outro. FEBS Lett. 293: 169-172 (1990); Sonoki, H. e outro. Kokyu-To Junkan 37: 669-674 (1989). O papel de proteína quinase C na função de plaqueta foi também investigado e como mostrado níveis de proteína quinase C elevados sendo correlacionados com resposta aumentada aos agonistas. Bastyr III, E.J. e Lu, J. Diabetes 42: (Supl. 1) 97A
 5 (1993). PKC foi implicada na série de reação bioquímica na modulação de fator de atividade de plaqueta de permeabilidade microvascular. Kobayashi e outro, Amer. Pjus. Soc. H1214-H1220 (1994). Inibidores de proteína quinase C potentes foram demonstrados afetar a agregação induzida por agonista em plaquetas. Toullec, D. e outro. J. Biol. Chem. 266: 15771-15781
 10 (1991). Inibidores de proteína quinase C também bloqueiam a proliferação de célula de músculo liso induzida por agonista. Matsumoto, H. e Sasaki, Y. Biochem. Biophys. Res. Commun. 158: 105-109 (1989). Portanto, os presentes compostos são úteis no tratamento de doença cardiovascular, aterosclerose e restenose.
- 20 Atividade anormal de proteína quinase C foi também ligada aos distúrbios dermatológicos tal como psoríase. Horn, F. e outro. J. Invest. Dermatol. 88: 220-222 (1987); Raynaud, F. e Evain-Brion, D. Br. J. Dermatol. 124: 542-546 (1991). Psoríase é caracterizada por proliferação anormal de queratinócitos. Inibidores de proteína quinase C conhecidos foram mostrados
 25 inibir proliferação de queratinócito de uma maneira que corresponde a sua potência como inibidores de PKC. Hegemann, L. e outro. Aarch. Dermatol. Res. 283: 456-460 (1991); Bollag, W.B. e outro. J. Invest. Dermatol. 100: 240-246 (1993). Consequentemente, inibidores de PKC são úteis no tratamento de psoríase.
- 30 Os compostos da invenção são também seletivos à isozima. Os compostos preferencialmente inibem as isozimas beta-1 e beta-2 de proteína

quinase C e opcionalmente a isozima alfa, além das isozimas de proteína quinase C restantes, isto é, gama, delta, epsilon, zeta e eta. Consequentemente, compostos da presente invenção inibem as isozimas beta-1 e beta-2 de proteína quinase C, e opcionalmente a isozima alfa em concentrações muito inferiores com inibição mínima das outras isozimas de PKC.

Os compostos da presente invenção são particularmente úteis no tratamento daqueles estados de doença nos quais as isozimas de proteína quinase C beta-1, beta-2, e opcionalmente alfa, são associadas. Por exemplo, os níveis de glicose sanguínea elevados encontrados em diabetes levam a uma elevação específica de isozima da isozima beta-2 em tecidos vasculares. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 11059-11065 (1992). Uma elevação ligada a diabetes da isozima beta em plaquetas humanas foi correlacionada com sua resposta alterada aos agonistas. Bastyr III, E.J. e Lu, J. Diabetes 42: (Supl 1) 97A (1993). O receptor de vitamina D humano foi mostrado ser seletivamente fosforilado por proteína quinase C beta. Esta fosforilação foi ligada às alterações no funcionamento do receptor. Hsieh e outro, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 931509319 (1991); Hsieh e outro. J. Biol. Chem. 268: 15118-15126 (1993). Além disso, trabalho recente tem mostrado que a isozima beta-2 é responsável por proliferação de célula de eritroleucemia enquanto a isozima alfa está envolvida em diferenciação de megacariócito nestas mesmas células. Murray e outro, J. Biol. Chem. 268: 15847-15853 (1993).

Além das isozimas beta-1 e beta-2 discutidas acima, a isozima alfa de proteína quinase C foi mostrada ter potencial no tratamento de nefropatia: um camundongo *knockout* de PKC-alfa tendo diabetes induzida por STZ mostrou nefropatia melhorada. Menne e outro. Diabetes 53: 2101-2109 (2005). PKC alfa foi implicada em contratilidade cardíaca, Braz e outro. Nature Medicine 10: 248-254 (2004); e também na regulação de ativação de Akt e fosforilação de eNOS em células endoteliais. Partovian & Simons, Cellular Signalling 16: 951-957 (2004).

ENSAIO

Proteína quinase C beta 2 (PKC β II) cataliza a produção de ADP a partir de ATP que acompanha a transferência de fosforila para o peptídeo de Pseudossustrato de PKC (A-> S, RFARKGSLRQKNV). Esta transferência é acoplada à oxidação de β -NADH através das atividades de Piruvato Quinase (PK) e Lactato Desidrogenase (LDH). Conversão de β -NADH em NAD⁺ é monitorada pela diminuição em absorvência em 340 nm ($\epsilon = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) usando um espectrofotômetro Molecular Devices SPECTRA max PLUS.

Um ensaio típico foi realizado em uma placa de microtítulo clara, de 96 cavidades em um espectrofotômetro Molecular Devices durante 20 minutos a 30°C em 0,1 mL de tampão de ensaio contendo 50 mM de HEPES, pH 7,4, 5 nM de PKC, 23 unidades de piruvato quinase, 33 unidades de lactato desidrogenase, 0,15 mM de peptídeo, 0,1 mM de ATP, 1 mM de DTT, 4 mM de PEP, 8 mM de MgCl₂, 0,3 mM de NADH, 60 mM de CaCl₂, 10 mg/mL de PS, 50 ng/mL de PMA, 7,5% de DMSO e de cerca de 10.000 nM a 0,169 nM de composto inibidor. Soluções de matéria-prima de 3-sn-fosfatidil-L-serina (PS) e forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) foram sonificadas durante 30 segundos exatamente antes da adição ao tampão de ensaio e os ensaios foram iniciados pela adição de 100 μ M de ATP.

Parâmetros cinéticos de estado constante para a reação de *bi-bi* quinase foram determinados em concentração de substrato de peptídeo fosfo-acceptor de saturação (0,15 mM) por ajuste de dados de velocidade inicial à equação de Michaelis-Menten,

$$v = V_{\max}[S]/(K_M + [S])$$

onde v é a velocidade inicial medida, $V_{\max}$ é a velocidade de enzima máxima, $[S]$ é a concentração do substrato ATP, e K_M é a constante de Michealis para ATP. Valores de renovação de enzima (k_{cat}) foram calculados de acordo com $k_{\text{cat}} = V_{\max}[E]$, onde $[E]$ é a concentração de enzima total. Constantes de inibição de enzima (valores de K_i evidentes) foram determinadas por ajuste das velocidades iniciais em concentrações inibidoras variáveis a um modelo para inibição competitiva de ATP com base na equação de Morrison.

Morrison, J. F., Biochim. Biophys Acta 185: 269-286 (1969).

COMPOSIÇÕES/FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, DOSAGEM E MODOS DE ADMINISTRAÇÃO

Métodos de preparar várias composições farmacêuticas com uma quantidade específica de composto ativo são conhecidos, ou serão evidentes, para aqueles versados nesta técnica. Além disso, aqueles versados na técnica são familiares com técnicas de formulação e administração. Tais tópicos serão discutidos, por exemplo em Goodman e Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, ed. atual, Pergamon Press; e Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. atual, Mack Publishing, Co., Easton, PA. Estas técnicas podem ser empregadas em aspectos e modalidades apropriados dos métodos e composições descritos aqui. Os seguintes exemplos são fornecidos para propósitos ilustrativos apenas e não são destinados a servir como limitações da presente invenção.

Os compostos de fórmulas (A) e (B) podem ser fornecidos em formulações farmacêuticas tópica, oral e parenteral adequadas para uso no tratamento de doenças mediadas por PKC β II. Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente como comprimidos ou cápsulas, como suspensões oleosas ou aquosas, lozangos, trociscos, pós, grânulos, emulsões, xaropes ou elixires. As composições para uso oral podem incluir um ou mais agentes para aromatizar, adoçar, colorir e preservar a fim de produzir preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas. Comprimidos podem conter excipientes farmacêuticamente aceitáveis como uma ajuda na fabricação de tais comprimidos. Como é convencional na técnica estes comprimidos podem ser revestidos com um revestimento entérico farmacêuticamente aceitável, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal para fornecer uma ação sustentada durante um período mais longo.

Formulações para uso oral podem ser na forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim. Elas

podem também ser na forma de cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Suspensões aquosas normalmente contêm ingredientes ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de uma suspensão aquosa. Tais excipientes podem ser um agente de suspensão, tal como carboximetil celulose de sódio, metil celulose, hidroxipropilmetil celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; um agente dispersante ou umectante que pode ser um fosfatídeo de ocorrência natural tal como lecitina, um produto de condensação de óxido de etileno e um ácido graxo de cadeia longa, por exemplo estearato de polioxietileno, um produto de condensação de óxido de etileno e um álcool alifático de cadeia longa tal como heptadecaetilenoxicetanol, um produto de condensação de óxido de etileno e um éster parcial derivado de um ácido graxo e hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno ou uns anidridos de hexitol de ácido graxo tal como monooleato de sorbitan de polioxietileno.

As composições farmacêuticas podem ser na forma de uma suspensão aquosa ou oleagenosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com métodos conhecidos usando aqueles agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser formulada como uma suspensão em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os solventes e veículos aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Para este propósito qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tal como ácido oléico encontram uso na preparação de injetáveis.

Os compostos de fórmulas (A) e (B) podem também ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando-se o fármaco com um exci-

piante não irritante adequado que é sólido em torno de 25 Celsius porém líquido na temperatura retal e portanto derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau e outros glicerídeos.

5 Para preparações de uso tópico, por exemplo, cremes, unguentos, soluções de geléias, ou suspensões, contendo os compostos da presente invenção são empregadas.

Os compostos de fórmula (A) e (B) podem também ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossoma tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formadas de uma variedade de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Níveis de dosagem dos compostos da presente invenção são da ordem de cerca de 0,5 mg/kg de peso corporal a cerca de 100 mg/kg de peso corporal. Uma taxa de dosagem preferida é entre cerca de 30 mg/kg de peso corporal a cerca de 100 mg/kg de peso corporal. Será entendido, entretanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de vários fatores incluindo a atividade do composto particular a ser administrado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, rota de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e a severidade da doença particular submetida à terapia. Para realçar a atividade terapêutica dos presentes compostos, eles podem ser administrados concomitantemente com outros compostos antidiabéticos oralmente ativos tais como as sulfoniluréias, por exemplo, tolbutamida e similares.

Para administração aos olhos, um composto da presente invenção é distribuído em um veículo oftálmico farmacologicamente aceitável de modo que o composto seja mantido em contato com a superfície ocular durante um período de tempo suficiente para permitir o composto penetrar na córnea e/ou esclera e regiões internas dos olhos, incluindo, por exemplo, a câmara anterior, câmara posterior, corpo vítreo, humor aquoso, humor vítreo, córnea, íris/corpo ciliar, lentes, coroide/retina e esclera. O veículo oftálmico farmacologicamente aceitável pode ser um unguento, óleo vegetal, ou

um material de encapsulação. Um composto da invenção pode também ser injetado diretamente no humor vítreo ou humor aquoso.

Além disso, um composto pode também ser administrado por métodos aceitáveis, bem conhecidos, tais como injeções subtendão e/ou subconjuntivais. Como é bem conhecido na técnica oftálmica, a mácula é compreendida primariamente de cones retiniais e é a região de acuidade visual máxima na retina. Uma cápsula de Tenon ou membrana de Tenon é disposta sobre a esclera. Uma conjuntiva cobre uma área curta do globo do olho posterior ao limbo (a conjuntiva bulbar) e dobra-se para cima (o fundo de saco superior) ou para baixo (o fundo de saco inferior) para cobrir as áreas internas da pálpebra superior e pálpebra inferior, respectivamente. A conjuntiva é disposta no topo da cápsula de Tenon. A esclera e cápsula de Tenon definem a superfície exterior do globo dos olhos. Para tratamento de degeneração macular relacionada à idade (ARMD), neovascularização de coróide, retinopatias (tais como retinopatia diabética (incluindo edema macular), retinopatia de prematuridade), retinite, uveíte, edema macular cistoide (CME), glaucoma, e outras doenças ou condições do segmento posterior dos olhos, é preferível dispor um depósito de uma quantidade específica de um agente farmacologicamente ativo oftalmicamente aceitável diretamente sobre a superfície externa da esclera e abaixo da cápsula de Tenon. Além disso, em casos de ARMD e CME é mais preferível dispor o depósito diretamente sobre a superfície externa da esclera, abaixo da cápsula de Tenon, e geralmente acima da mácula.

Os compostos podem ser formulados como uma preparação de depósito. Tais formulações de ação longa podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente), injeção intramuscular ou pela injeção subtendão ou intravítrea mencionada acima. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser em forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirogênio estéril, antes do uso.

Dentro das modalidades particularmente preferidas da invenção,

os compostos podem ser preparados para administração tópica em salina (combinada com qualquer um dos agentes preservativos e antimicrobianos comumente usados em preparações oculares), e administrados em forma de colírio. A solução ou suspensão pode ser preparada em sua forma pura e administrada diversas vezes diariamente. Alternativamente, as presentes composições, preparadas como descrito acima, podem também ser administradas diretamente à córnea.

Dentro das modalidades preferidas, a composição é preparada com um polímero mucoadesivo que se liga à córnea. Desse modo, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de permuta de íon, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

Um veículo farmacêutico para compostos hidrofóbicos é um sistema cossolvente compreendendo álcool benzílico, um tensoativo não polar, um polímero orgânico miscível em água, e uma fase aquosa. O sistema cossolvente pode ser um sistema cossolvente VPD. VPD é uma solução de álcool benzílico a 3% peso/volume, 8% peso/volume do tensoativo não polar polissorbato 80, e 65% peso/volume de polietileno glicol 300, preparada para volume em etanol absoluto. O sistema cossolvente VPD (VPD:5W) contém VPD diluído 1 : 1 com uma dextrose a 5% em solução de água. Este sistema cossolvente dissolve compostos hidrofóbicos bem, e por si só produz baixa toxicidade sob administração sistêmica. Naturalmente, as proporções de um sistema cossolvente podem ser variadas consideravelmente sem destruir suas características de solubilidade e toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes cossolventes pode ser variada: por exemplo, outros tensoativos não polares de baixa toxicidade podem ser usados no lugar de polissorbato 80; o tamanho de fração de polietileno glicol pode ser variado; outros polímeros biocompatíveis podem substituir polietileno glicol, por exemplo polivinil pirrolidona; e outros açúcares ou polissacarídeos podem ser substituídos por dextrose.

Alternativamente, outros sistemas de distribuição para compostos farmacêuticos hidrofóbicos podem ser empregados. Lipossomas e emulsões são exemplos conhecidos de portadores ou veículos de distribuição para fármacos hidrofóbicos. Certos solventes orgânicos tal como dimetilsulfoxido também podem ser empregados, embora habitualmente às custas de maior toxicidade. Adicionalmente, os compostos podem ser distribuídos usando um sistema de liberação sustentada, tais como matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários materiais de liberação sustentada foram estabelecidos e são conhecidos por aqueles versados na técnica. Cápsulas de liberação sustentada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos durante algumas semanas até acima de 100 dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente terapêutico, estratégias adicionais para estabilização de proteína podem ser empregadas.

As composições farmacêuticas também podem compreender excipientes ou veículos de fase de sólido ou gel adequados. Exemplos de tais veículos ou excipientes incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina, e polímeros tais como polietileno glicóis.

Alguns dos compostos da invenção podem ser fornecidos como sais com contraíons farmacêuticamente compatíveis. Sais farmacêuticamente compatíveis podem ser formados com muitos ácidos, incluindo hidroclórico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou outros protônicos do que são as formas de base livre correspondentes.

A preparação de compostos preferidos da presente invenção é descrita em detalhes nos seguintes exemplos, porém o técnico reconhecerá que as reações químicas descritas podem ser facilmente adaptadas para preparar vários outros compostos da invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados de acordo com a invenção pode ser bem-

sucedidamente realizada por modificações evidentes para aqueles versados na técnica, por exemplo, apropriadamente protegendo-se grupos de interferência, mudando-se para outros reagentes adequados conhecidos na técnica, ou fazendo-se modificações de rota de condições de reação. Alternativamente, outras reações descritas aqui ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade para preparar outros compostos da invenção.

EXEMPLOS

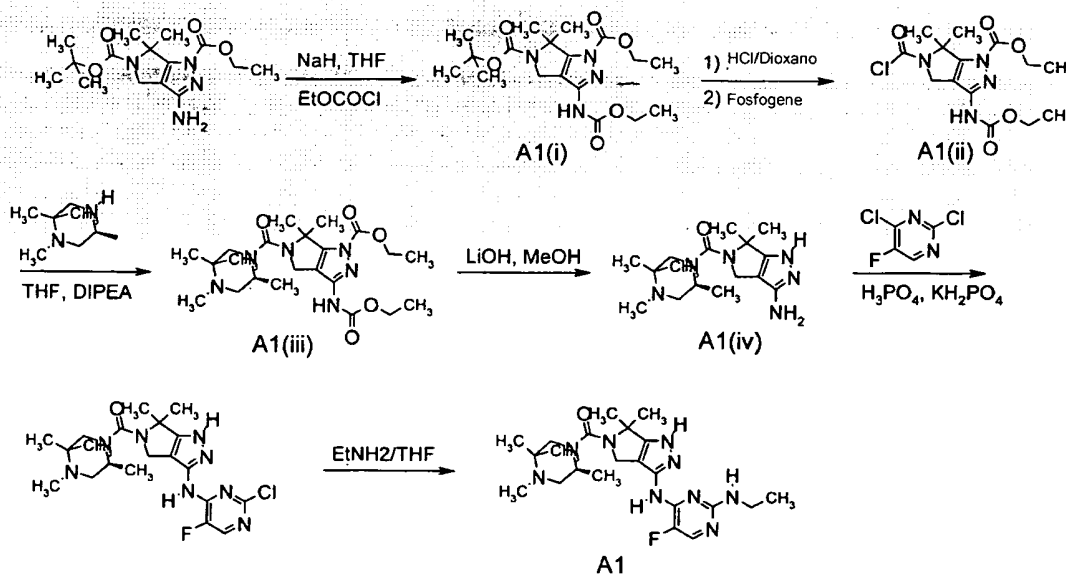
Os exemplos e preparações fornecidos abaixo também ilustram e exemplificam os compostos da presente invenção e métodos de preparar tais compostos. Deve ser entendido que o escopo da presente invenção não é limitado de qualquer maneira pelo escopo dos seguintes exemplos e preparações. Nos seguintes exemplos, moléculas com um único centro quiral, a menos que de outra maneira observado, existem como uma mistura racêmica. Aquelas moléculas com dois ou mais centros quirais, a menos que de outra maneira observado, existem como uma mistura racêmica de diastereômeros. Enantiômeros/diastereômeros únicos podem ser obtidos por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

As estruturas dos compostos são confirmadas por análise elementar ou RMN, onde picos designados aos prótons característicos no composto título são apresentados onde apropriado. Deslocamento de ^1H RMN (δ_{H}) é fornecido em partes por milhão (ppm) a jusante de um padrão de referência interno.

A invenção agora será descrita em referência aos seguintes exemplos. Estes exemplos não devem ser considerados como limitação do escopo da presente invenção, porém apenas servirão de uma maneira ilustrativa. A Tabela 1 fornece uma listagem completa dos compostos da presente invenção e inclui dados de ^1H RMN relevantes e valores de K_i quando disponíveis.

EXEMPLO A1 : N4-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il)-N2-etil-5-

fluoropirimidina-2,4-diamina



Intermediário A1(i): A uma solução a 0°C de 5-*tert*-butil 1-etil 3-amino-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato (16,2 g, 49,9 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado NaH (2,4 g, 59,9 mmol) em 3 porções. A reação foi agitada durante 15 min em um banho de gelo, em seguida cloroformiato de etila (6,5 g, 59,9 mmol) foi adicionado durante 10 min. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 16 h, em seguida extinta com NH₄Cl (sat) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura em seguida secos (MgSO₄), filtrados e concentrados para fornecer o composto desejado A1(i) (19,8 g, 99%).

Espectro de massa: Calculado para C₁₈H₂₉N₄O₆ (M+H): 397. Encontrado 397.

Intermediário A1(ii): 5-(Clorocarbonil)-3-[(etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila.

A uma solução de A1(i) (19,8 g, 49,9 mmol) em dioxano (20 mL) foi adicionado HCl (60 mL, 4 M em dioxano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h em seguida concentrada e seca sob vácuo. O sal de HCl de 3-[(etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila foi absorvido em CH₂Cl₂ (60 mL). DIPEA (16,1 g, 125 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi resfriada em um

banho de gelo. Fosgene (30 mL, 20% em tolueno) foi adicionado lentamente em seguida a reação foi aquecida para a temperatura ambiente e continuada durante a noite. A reação foi concentrada em seguida absorvida em EtOAc (100 ml) e água (100 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 25 mL) em seguida os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4), filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando CH_2Cl_2 -2% de NH_3 a 7 N/MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer o composto título A1(ii) como um sólido branco (9,58 g, 54%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_5$ (M+H): 359. Encontrado 359.

Intermediário A1(iii): 3-[(Etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5-[[2S]-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-5,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila.

A um tubo selado foi adicionado (5S)-1,2,2,5-tetrametilpiperazina (2,8 g, 20 mmol), DIPEA (7,63 g, 59,1 mmol) e THF (40 mL) seguido por A1(ii) (7,1 g, 20 mmol). O tubo foi selado e colocado em um banho de óleo a 80°C e aquecido durante 16 h. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente em seguida concentrada e purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando CH_2Cl_2 -3% de (NH_3 a 7 N/MeOH) em CH_2Cl_2 para fornecer o composto título A1(iii) (4,62 g, 51%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$ (M+H): 465. Encontrado 465.

Intermediário A1(iv): 6,6-dimetil-5-[[2S]-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina.

A um frasco de micro-ondas foi adicionado A1(iii) (4,6 g, 10 mmol), MeOH (45 mL) e LiOH (6,4 g, 40 mmol). A reação foi aquecida a 110°C no micro-ondas durante 20 min. A mistura reacional bruta foi concentrada e absorvida em THF (75 mL). O material insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto título A1(iv) (2,3 g, 72%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 1,02 (s, 3 H), 1,08 - 1,18 (m, 6 H), 1,66 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,25 - 2,41 (m, 1 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 2,70 - 2,91 (m, 2 H), 3,42 - 3,57 (m, 1 H), 4,28 - 4,51 (m, 2 H). Espectro de massa:

Calculado para $C_{16}H_{29}N_6O$ (M+H): 321. Encontrado 321.

Intermediário A1(v): N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina.

- 5 A uma solução de A1(iv) (1,92 g, 5,9 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,0 g, 5,9 mmol) em DMSO (8 mL) foi adicionado dióxido de potássio (0,82 g, 5,9 mmol) seguido por H_3PO_4 (0,12 g, 1,2 mmol). A reação foi colocada em um banho de óleo a $90^{\circ}C$ e aquecida durante 20 h. A reação bruta foi resfriada para a temperatura ambiente em seguida vertida em $NaHCO_3$ gelado (30 mL) e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura em seguida secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados. O sólido bruto foi triturado com EtOAc em seguida o filtrado foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 1%-4% de NH_3 a 7 N/MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer o composto
- 10 título A1(v) como um sólido branco (1,4 g, 53%). 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,90 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,55 - 2,64 (m, 2 H), 2,73 - 2,89 (m, 1 H), 3,38 - 3,51 (m, 1 H), 4,51 - 4,72 (m, 2 H), 7,95 - 8,45 (m, 1 H), 10,68 (s, 1 H), 11,81 - 12,75 (m, 1 H). Espectro de massa: Calculado para
- 15 $C_{20}H_{29}ClN_8O$ (M+H): 451. Encontrado 451.

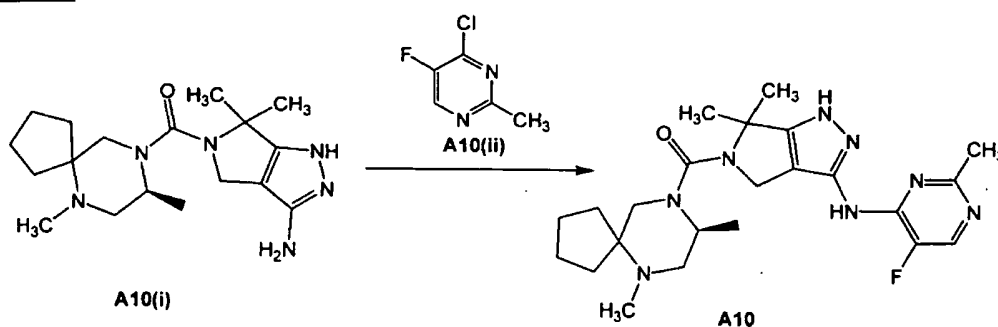
Exemplo A1: N4-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina.

- 25 A um frasconete de micro-ondas foi adicionado A1(v) (200 mg, 0,44 mmol) e etilamina (5 mL, 2 M em MeOH). O frasconete foi aquecido para $150^{\circ}C$ no micro-ondas durante 1,5 h. A amostra bruta foi concentrada em seguida purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 1%-4% de NH_3 a 7 N/MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer o produto desejado A1 como um sólido amarelo (161 mg, 79%). Veja Tabela 1 abaixo para dados de RMN.
- 30

EXEMPLOS A2-A9:

Exemplos A2 até A9 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo A1 acima. Veja Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

EXEMPLO A10: 5-[[[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]carbonil]-N-(5-flúor-
2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-
amina



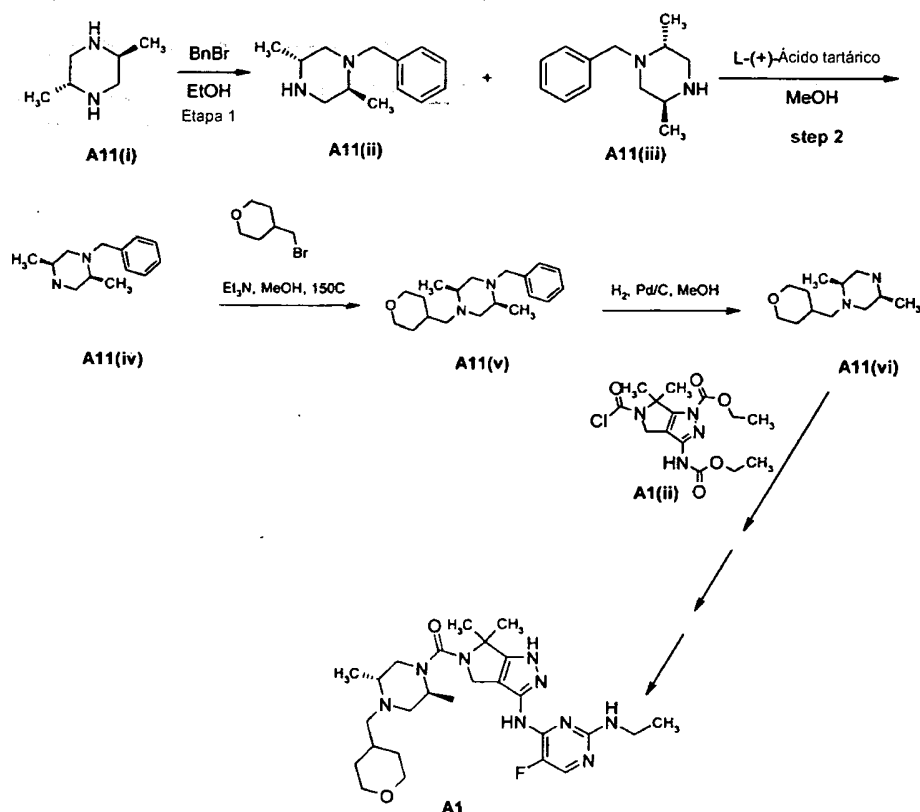
Intermediário A10(i): 5-[[[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]carbonil]-
6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-amina

Usando o mesmo procedimento como na preparação do intermediário A1(iv) acima, o intermediário intitulado foi purificado por cromatografia *flash* eluindo com cloreto de metileno contendo 5% de NH_3 a 7 N em metanol para um sólido amarelo (506 mg, 90%). Para a síntese de espiro ciclopentil piperazina, por favor referir-se à síntese geral de piperazinas. 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 1,13 (3 H, d, $J = 6,32$ Hz), 1,36 - 1,41 (1 H, m), 1,52 - 1,64 (8 H, m), 1,66 (3 H, s), 1,77 (3 H, s), 2,20 - 2,22 (3 H, m), 2,23 - 2,29 (1 H, m), 2,60 (1 H, dd, $J = 11,75, 3,66$ Hz), 2,78 - 2,89 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,52 - 3,56 (1 H, m), 3,64 (1 H, s), 4,33 - 4,44 (2 H, m).

Intermediário A10(ii): 4-Cloro-5-flúor-2-metilpirimidina

Hidreto de sódio (60%, 5,0 g, 125 mmol) foi lavado com hexano para remover o óleo mineral e seco, em seguida suspenso em THF (50 mL) e resfriado para 0°C . Fluoroacetato de etila (13,30 g, 125 mmol) e formiato de etila (15,14 mL, 187 mmol) foram misturados um com o outro e adicionados à suspensão em agitação. A reação foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente e agitada 3 dias. O solvente foi removido. Uma mis-

- tura de cloridrato de acetamidina (11,81 g, 125 mmol), etóxido de sódio (8,86 g, 125 mmol), e etanol (60 mL) foi adicionada à reação seguida por refluxo durante a noite. O etanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em um mínimo de água e acidificado para pH = 6 com HCl concentrado. Os produtos brutos foram em seguida extraídos por precipitação por saturação da fase aquosa e lavando exaustivamente com 4:1 de CH₂Cl₂/isopropanol. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e evaporadas. O sólido bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel eluindo com 5-90% de EtOAc/hexano para fornecer um sólido branco (0,95 g, 6%). R_f = 0,08 (75% de EtOAc/hexano). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,25 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 7,93 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 12,95 (br, 1 H). LCMS 129.
- 2-Metil-5-fluorouracila (1,04 g, 7,21 mmol) e N,N-dimetilanilina (1,80 mL) foram aquecidos em POCl₃ a 110°C durante 90 minutos. Após resfriamento, a reação foi adicionada cuidadosamente ao gelo. O produto foi extraído com dietiléter. A camada de éter foi lavada sequencialmente com 2 N de HCl, água, e salmoura seguido por secagem (MgSO₄). O éter foi cuidadosamente removido sob pressão reduzida para fornecer um líquido volátil (0,39 g, 34%) que foi usado sem outra purificação. R_f = 0,26 (10% de EtOAc/hexano). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,91 (s, 3H), 8,79 (s, 1 H).
- Exemplo A10:** 5-{[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il]carbonil}-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina usando o mesmo procedimento como descrito acima para o intermediário A1(v), composto título A10 foi purificado para um pó branco (49,7 mg, 24%). Veja Tabela 1 abaixo para dados de RMN.
- EXEMPLO A11:** N⁴-(5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina



Intermediários A11(ii) e A11(iii): (2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetilpiperazina e A11(iii) (2R,5S)-1-benzil-2,5-dimetilpiperazina

Composto A11(i) (800 g, 7 mol) foi dissolvido em 12,8 L de EtOH. Uma solução de brometo de benzila (1 kg, 5,8 mol) em 1,6 L de EtOH foi adicionada gota a gota em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) mostrou a reação estar completa. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi diluído com 32 L de água e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida filtrada. O filtrado foi extraído com CH_2Cl_2 (8 L x 3). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada até a secura para fornecer uma mistura dos compostos A11(ii) e A11(iii) (800 g, 56%) como óleo marrom.

Intermediário A11(iv) ((2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetilpiperazina):

A uma solução agitada dos compostos A11(ii) e A11(iii) (300 g, 1,48 mol) em MeOH (1 L) foi adicionada uma solução de ácido L-(+)-tartárico

(444 g, 2,96 mol) em MeOH (2 L). Depois a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos, em seguida deixada descansar a 0°C durante 24 horas. O sólido formado foi coletado por filtração, o qual foi recristalizado de MeOH (2 L) para fornecer um sólido. O sólido foi dissolvido em

5 1,6 L de água. A mistura resultante foi basificada para pH = 9-10 com Na₂CO₃ aquoso saturado. Em seguida a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (1,5 L x 2). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada até a secura para fornecer A11(iv) (122 g, 81%) como líquido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,13 (m, 5H), 4,02 (d, 1 H), 3,00 (d, 1 H), 2,82 - 2,51
10 (m, 4H), 2,15 (m, 1 H), 1,57 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

Intermediário A11(v): (2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazina.

A um frasconete de micro-ondas foi adicionado A11(iv) (7,50 g, 36,7 mmol),
15 (bromometil)tetra-hidropirano (6,57 g, 36,7 mmol), trietilamina (12,8 mL, 91,8 mmol), e MeOH (9 mL). A mistura reacional foi aquecida para 150°C durante 2 horas no micro-ondas, em cujo tempo o sólido resultante foi triturado com MeOH, filtrado, e seco para fornecer o produto desejado como um sólido branco A11(v) (6,1 g, 55%). Espectro de massa: Calculado para
20 C₁₉H₃₁N₂O (M+H): 303. Encontrado: 303.

Intermediário A11(vi): (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazina.

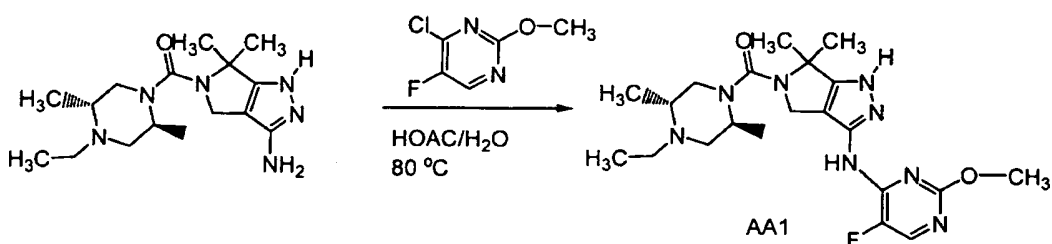
A uma solução de A11(v) (6,10 g, 20,0 mmol) em MeOH (200 mL) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (0,600 g, 0,570 mmol). A
25 suspensão foi evacuada e recarregada com hidrogênio (x 3) e deixada agitar durante 15 h sob hidrogênio. A suspensão foi filtrada através de celita, a massa filtrante lavada com CH₂Cl₂, e o filtrado concentrado para fornecer o produto desejado como um óleo incolor A11(vi) (4,3 g, 88%). Espectro de massa: Calculado para C₁₂H₂₅N₂O (M+H): 213. Encontrado: 213.

30 Exemplo A11 : N⁴-{5-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-

c]pirazol-3-il]-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina.

O composto título foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo A1 exceto que A11(vi) foi substituído no lugar de (5S)-1,2,2,5-tetrametilpiperazina. Veja Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

5 EXEMPLO AA1: 5-{[(2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-N-(5-flúor-2- metoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



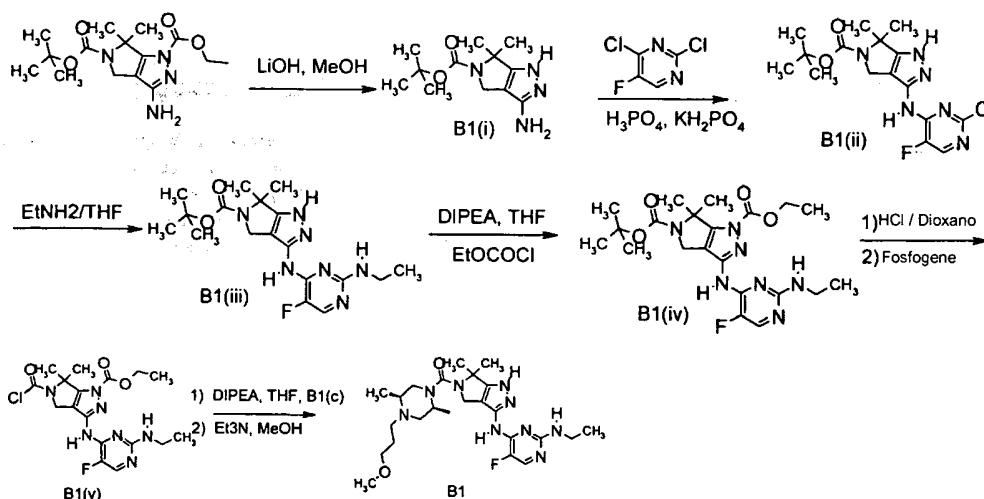
10 Uma solução de 5-{[(2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil- 1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina (289 mg, 0,9 mmol) e 4-cloro-5-flúor-2-metoxipirimidina (257 mg, 2 eq) em 5 mL de ácido acético a 50% em água foi aquecida em um micro-ondas durante 30 min a 80°C. Purificação como descrito no Exemplo A1 forneceu o composto título AA1 como um pó branco (13,1 mg, 3%). Veja Tabela 1 abaixo

15 para dados de RMN.

EXEMPLOS AA2 - AA5:

Exemplos AA2 até AA5 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo AA1. Veja Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

20 EXEMPLO B1: Sal de acetato de N²-etil-5-flúor-N⁴-(5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina



Intermediário B1(i): 3-Amino-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila.

A uma suspensão de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etila de 5-terc-butila (25,00 g, 77,1 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado LiOH (1,92 g, 77,1 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2h em seguida concentrada. A mistura reacional bruta foi absorvida em EtOAc (50 mL) em seguida lavada com NaHCO₃ (20 mL) e água (20 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer um sólido laranja que foi triturado com ACN em seguida filtrado e enxaguado com ACN (50 mL) para fornecer o composto título **B1(i)** como um sólido branco (14,8 g, 76%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 - 1,46 (m, 9 H), 1,47 - 1,54 (m, 6 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 4,95 (br. s., 1 H), 11,15 (s, 1 H). Espectro de massa: Calculado para C₁₂H₂₁N₄O₂ (M+H): 253. Encontrado 253.

Intermediário B1(ii): 3-[(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1 H)-carboxilato de terc-butila.

A uma solução de **B1(i)** (8,01 g, 31,7 mmol) e pirimidina de 2,4-dicloro-5-flúor (5,30 g, 31,7 mmol) em DMSO (40 mL) foi adicionado diisógenfosfato de potássio (4,32 g, 31,7 mmol) seguido por H₃PO₄ (0,62 g, 6,4 mmol). A reação foi colocada em um banho de óleo a 95 °C e aquecida du-

rante 20h. A reação bruta foi resfriada para a temperatura ambiente em seguida vertida em NaHCO₃ gelado (sat, 100 mL) seguido por adição de EtOAC (75 mL). A mistura resultante foi filtrada para fornecer o composto desejado B1(ii) como um sólido branco (6,1 g, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 - 1,50 (m, 9 H), 1,56 - 1,65 (m, 6 H), 4,37 - 4,64 (m, 2 H), 8,09 - 8,42 (m, 1 H), 10,70 (br. s., 1 H), 12,53 (br. s., 1 H). Espectro de massa: Calculado para C₁₆H₂₁ClFN₆O₂ (M+H): 383. Encontrado 383.

Intermediário B1(iii): 3-[[2-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-*c*]pirazol-5(1 H)-carboxilato de terc-butila

10 A um tubo selado foram adicionados B1(ii) (7,64 g, 20,0 mmol) e etilamina (40,0 mL, 2M em MeOH). O tubo selado foi aquecido em um banho de óleo a 150 °C durante 16 h. A reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente e o sólido resultante foi filtrado e enxaguado com MeOH resfriado para fornecer o composto título B1(iii) como um sólido branco (6,1 g, 78%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 9 H), 1,53 - 1,61 (m, 6 H), 3,18 - 3,27 (m, 2 H), 4,23 - 4,37 (m, 2 H), 7,06 (br. s., 1 H), 7,93 (s, 1 H), 10,10 (br. s., 1H), 12,45 (br. s., 1 H). Espectro de massa: Calculado para C₁₈H₂₇FN₇O₂ (M+H): 392. Encontrado 392.

15 Intermediário B1(iv): 3-[[2-(Etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}- 6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-*c*]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etila de 5-terc-butila

20

Uma solução de B1(iii) (5,14 g, 13,1 mmol) em THF (60 mL) e DIPEA (4,24 g, 13,1 mmol) foi resfriada em um banho de gelo em seguida etilcloroformiato (1,42 g, 13,1 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 5h, em seguida extinta com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (50 mL) em seguida secos (MgSO₄), filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 10 a 40% de EtOAc em CH₂Cl₂ para fornecer o composto título B1(iv) como uma espuma branca (5,8 g, 95%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 - 1,11 (m, 3 H), 1,33

25

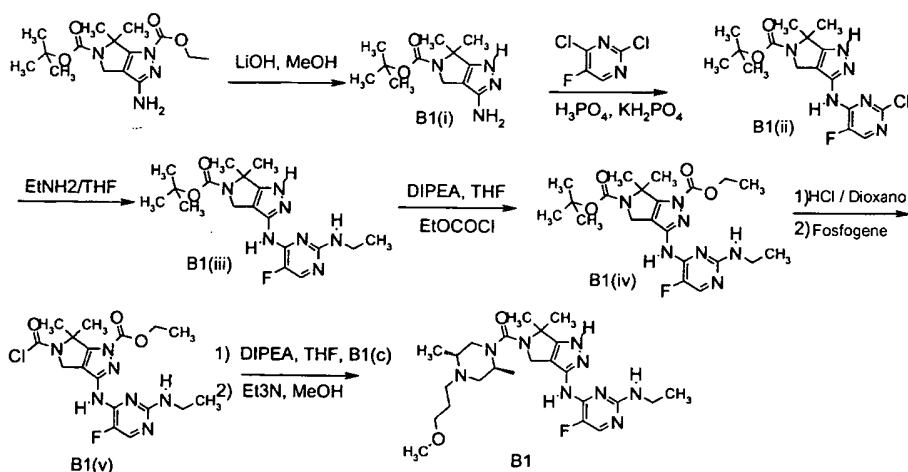
30

(t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,38 - 1,49 (m, 9 H), 1,70 - 1,83 (m, 6 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 4,28 - 4,50 (m, 4 H), 6,54 - 6,86 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 10,06 - 10,41 (m, 1 H). Espectro de massa: Calculado para $C_{21}H_{31}FN_7O_4$ (M+H): 464. Encontrado 464.

- 5 Intermediário B1(v): 5-(Clorocarbonil)-3-([2-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino)-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila

A uma suspensão de B1(iv) (4,43 g, 9,6 mmol) em dioxano (25 mL) foi adicionado HCl (20 mL, 4 M em dioxano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h em seguida concentrada. A uma solução do sal de HCl de 3-([2-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino)-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila (1,27 g, 2,7 mmol) em CH_2Cl_2 (40 mL) foi adicionado DIPEA (1,57 g, 12,1). A reação foi resfriada para $-78^\circ C$ e trifosgene (0,48 g, 0,6 mmol) foi adicionado em uma solução de CH_2Cl_2 (10 mL) com um funil adicional durante 15 min. A reação foi extinta a $-78^\circ C$ com água em seguida aquecida para a temperatura ambiente. A mistura foi trazida para pH 8-9 com $NaHCO_3$ e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (15 mL) em seguida secos, filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 0 a 3% de $NH_3/MeOH$ a 7N em CH_2Cl_2 para fornecer o composto desejado B1(v) como uma espuma branca (489 mg, 36%). 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,78 - 1,84 (m, 6 H), 3,12 - 3,28 (m, 2 H), 4,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 6,69 - 6,97 (m, 1 H), 7,77 - 8,08 (m, 1 H), 10,41 (s, 1 H). Espectro de massa: Calculado para $C_{17}H_{22}ClFN_7O_3$ (M+H): 426. Encontrado 426.

Preparação de cadeia lateral B1(c):



Intermediário B1(a): (2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetilpiperazina

A uma solução de material de partida (3,00 g, 9,85 mmol) em CH₂Cl₂ (100 mL) foi adicionado HCl a 4 N em 1,4-dioxano (20 mL). A solução foi agitada durante 1 hora, em cujo tempo os voláteis foram removidos em vácuo para produzir o produto desejado como um sólido branco em produção quantitativa. Espectro de massa: Calculado para C₁₃H₂₁N₂ (M+H): 205. Encontrado: 205.

Intermediário B1(b): (2S,5R)-1-benzil-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina

A um frascante de micro-ondas foram adicionados material de partida (1,60 g, 5,77 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (3,09 g, 20,2 mmol), trietilamina (6,03 mL, 43,3 mmol), THF (6 mL), e MeOH (6 mL). A suspensão foi aquecida a 150 °C no micro-ondas durante 2 horas. A solução resfriada foi diluída com EtOAc (20 mL) e a camada orgânica lavada com NaHCO₃ (saturada, aquoso) (3 x 25 mL) e salmoura (1 x 25 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada para fornecer o produto desejado como óleo marrom (1,5 g, 92%). Espectro de massa: Calculado para C₁₇H₂₉N₂O (M+H): 277. Encontrado: 277.

Intermediário B1(c): (2R,5S)-1-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina

A uma solução de material de partida (1,50 g, 5,43 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (0,150 g, 1,41 mmol). A suspensão foi evacuada e recarregada com hidrogênio (x 3) e deixada agitar durante 15 h sob hidrogênio. A suspensão foi filtrada através de

celita, a massa filtrante lavada com CH₂Cl₂, e o filtrado concentrado para fornecer o produto desejado como uma espuma marrom (0,83 g, 82%). Espectro de massa: Calculado para C₁₀H₂₃N₂O (M+H): 187. Encontrado: 187.

Exemplo B1: Sal de acetato de N²-etil-5-flúor-N⁴-(5-[[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]pirimidina-2,4-diamina

A um tubo selado foi adicionado B1(v) (393 mg, 0,92 mmol) em uma solução de THF (10 mL) seguido por DIPEA (537 mg, 4,2 mmol) e B1(c) (172 mg, 0,92 mmol). A reação foi colocada em um banho de óleo a 85 °C e aquecida durante 16 h. A reação bruta foi concentrada, em seguida absorvida em MeOH (5 mL) e Et₃N (5 mL) em seguida agitada durante uma adição de 16 h. HPLC preparativa usando 5 a 50% de ACN/H₂O (AcOH a 0,1%) forneceu o composto título B1 como um sólido branco (185 mg, 36%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

15 EXEMPLOS B2-B5:

Os Exemplos B2 a B5 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo B1. acima.

Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

EXEMPLO B6: 4-[(6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il]amino]pirimidina-2-carbonitrilo

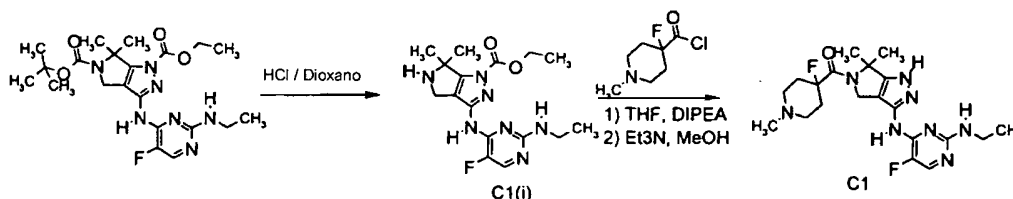
O Exemplo B6 foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo B1 acima exceto que cloridrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina foi substituído no lugar do intermediário B1(b) e 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo foi substituído no lugar de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina durante a preparação do intermediário B1(ii). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO B7: N-(5-flúor-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

O Exemplo B7 foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo B1 acima exceto que cloridrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina foi

substituído no lugar do intermediário B1(b) e morfolina foi substituída no lugar de etilamina durante a preparação do intermediário B1(iii). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO C1: N²-etil-5-flúor-N⁴-(5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}pirimidina-2,4-diamina



Intermediário C1(i): 3-{[2-(Etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-1 (4H)-carboxilato de etila.

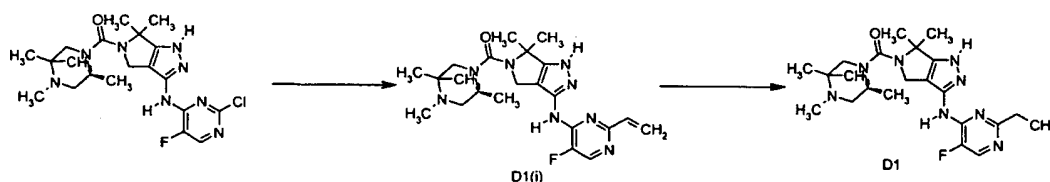
A uma suspensão de 3-{[2-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etila de 5-terc-butila (4,43 g, 9,6 mmol) em dioxano (25 mL) foi adicionado HCl (20 mL, 4 M em dioxano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h em seguida concentrada para fornecer o composto título C1(i) como o sal de tri HCl (3,8 g, 84%). Espectro de massa: Calculado para C₁₆H₂₃FN₇O₂ (M+H): 364. Encontrado 364.

Exemplo C1: N²-etil-5-flúor-N⁴-(5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}pirimidina-2,4-diamina

A um tubo selado foi adicionado C1(i) (400 mg, 0,85 mmol) em uma solução de THF (10 mL) seguido por DIPEA (492 mg, 3,8 mmol) e cloreto de 4-flúor-1-metilpiperidina-4-carbonila (228 mg, 1,3 mmol). A reação foi aquecida em um banho de óleo a 80 °C durante 16 h em seguida concentrada e absorvida em MeOH (3 mL) e Et₃N (5 mL) e agitada durante uma adição de 10 h. A reação bruta foi concentrada, em seguida purificada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 1 a 3 % de NH₃/MeOH a 7N em CH₂Cl₂ para fornecer o composto título C1 como um sólido amarelo (175 mg, 47%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO D1: N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(2S)-2,4,5,5-

tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-
amina



Intermediário D1(i): N-(5-flúor-2-vinilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-
5 tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-
amina.

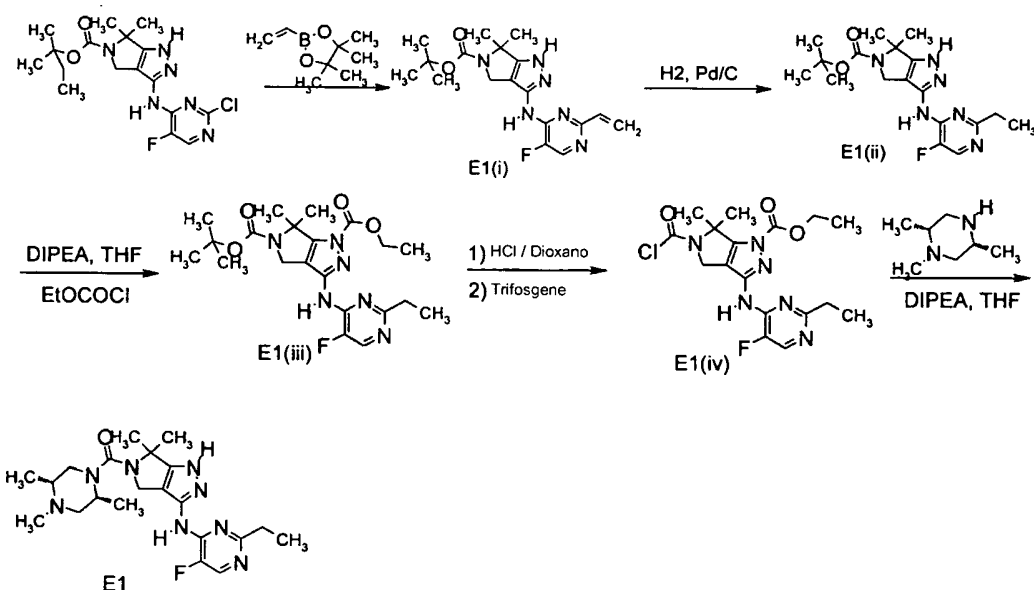
A um tubo selado tampado por septo foram adicionados N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina (109 mg, 0,242 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2 dioxaborolano (122 mg, 0,725 mmol), Na₂CO₃ (77 mg, 0,73 mmol) e aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (40 mg, 0,048 mmol) seguido por DME (2,5 mL) e água (0,5 mL). A mistura reacional foi purgada com argônio durante 2 min. em seguida colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 100 °C e agitada durante 16 h. A reação bruta foi concentrada, absorvida em EtOAc (15 mL) e lavada com água (10 mL). A solução de EtOAc foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 1 a 3 % de NH₃/MeOH a 7N em CH₂Cl₂ forneceu o composto título D1(i) como um sólido amarelo (45 mg, 42%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,83 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 2,63 - 2,75 (m, 1 H), 2,76 - 2,95 (m, 2 H), 3,52 - 3,73 (m, 1 H), 4,57 - 4,81 (m, 2 H), 5,65 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 8,13 - 8,31 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H). Espectro de massa: Calculado para C₂₂H₃₂FN₈O (M+H): 443. Encontrado 443.

Exemplo D1: N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A um frasco purgado de nitrogênio contendo D1(i) (54 mg, 0,12 mmol) foram adicionados Pd/C (6,5 mg, 0,006 mmol) e MeOH (3 mL). Um

balão de H₂ foi aplicado e a reação foi agitada durante 16h. A mistura bruta foi vertida em um leito de Celita e enxaguada com MeOH (30 mL) em seguida concentrada e purificada por cromatografia de coluna usando 1 a 3% de NH₃/MeOH a 7N em CH₂Cl₂ para fornecer o composto título **D1** como um sólido amarelo pálido (33 mg, 61%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO E1: Sal de acetato de N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina



10 Intermediário E1(i): 3-[(5-Fluoro-2-vinilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1 H)-carboxilato de terc-butila

A um tubo selado tampado por septo foram adicionados 3-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila (2,00 g, 5,22 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2 dioxaborolano (2,41 g, 15,7 mmol), Na₂CO₃ (1,66 g, 15,7 mmol) e aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (850 mg, 1,04 mmol) seguido por DME (50 mL) e água (12 mL). A mistura reacional foi purgada com argônio durante 2 min, em seguida colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 100 °C e agitada durante 16 h. A reação bruta foi concentrada, em seguida absorvida em EtOAc (100 mL) e lavada

com água (50 mL). A solução de EtOAc foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 1 a 10% de NH_3/MeOH a 7N em CH_2Cl_2 para fornecer o composto desejado E1(i) como um sólido laranja (1,8 g, 91%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 - 1,58 (m, 9 H), 1,65 - 1,78 (m, 6 H), 4,45 - 4,71 (m, 2 H), 5,58 - 5,71 (m, 1 H), 6,34 - 6,46 (m, 1 H), 6,68 - 6,82 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,12 - 8,32 (m, 1 H). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$): 375. Encontrado 375.

Intermediário E1(ii): 3-[(2-Etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-diidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila.

A um frasco purgado de nitrogênio contendo E1(i) (1,71 g, 4,50 mmol) foram adicionados Pd/C (241 mg, 0,277 mmol) e MeOH (30 mL). Um balão de H_2 foi aplicado e a reação foi agitada durante 16h. A mistura bruta foi vertida em um leito de Celita e enxaguada com MeOH (75 mL) em seguida concentrada. O sólido marrom escuro foi triturado com Et_2O (35 mL) para fornecer o composto título E1(ii) como um sólido não totalmente branco (1,02 g, 60%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,40 - 1,49 (m, 9 H), 1,52 - 1,65 (m, 6 H), 2,60 - 2,87 (m, 2 H), 4,37 - 4,68 (m, 2 H), 8,01 - 8,55 (m, 1 H), 9,75 - 10,42 (m, 1 H), 11,60 - 12,54 (m, 1 H). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$): 377. Encontrado 377.

Intermediário E1(iii): 3-[(2-Etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-diidropirrólo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etila de 5-terc-butila

Uma solução de E1(ii) (1,00 g, 2,66 mmol) em THF (40 mL) e DIPEA (858 mg, 6,64 mmol) foi resfriada em um banho de gelo. Clorofórmio de etila (317 mg, 2,92 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 16 h. A reação foi extinta com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (50 mL) em seguida secos (MgSO_4), filtrados e concentrados. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 0 a 40% de EtOAc em CH_2Cl_2 para fornecer o composto título E1(iii) como um sólido amarelo (879 mg, 74%). ^1H RMN

(300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,28 - 1,34 (m, 3 H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,50 - 1,56 (m, 9 H), 1,79 - 1,90 (m, 6 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 4,45 - 4,56 (m, 2 H), 4,74 - 4,77 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,06 - 8,31 (m, 1 H). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ (M+H): 449. Encontrado 449.

- 5 Intermediário E1(iv): 5-(Clorocarbonil)-3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila

A uma suspensão de E1(iii) (879 mg, 1,96 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado HCl (10 mL, 4 M em dioxano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, em seguida concentrada. O sal de di HCl
10 foi absorvido em CH_2Cl_2 (40 mL) e DIPEA (1,27 g, 9,8 mmol) foi adicionado em seguida a reação foi resfriada para -78°C e trifosgene (0,41 g, 1,37 mmol) em uma solução de CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado lentamente com um funil adicional durante 15 min. A reação foi extinta a -78°C com água, em seguida aquecida para a temperatura ambiente. A mistura foi trazida para
15 pH 8-9 com NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (15 mL) em seguida secos, filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 0 a 3% de NH_3/MeOH a 7N em CH_2Cl_2 para fornecer o composto título E1(iv) como um sólido branco (244 mg, 31%). ^1H RMN (300
20 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,19 - 1,30 (m, 3 H), 1,32 - 1,42 (m, 3 H), 1,69 (s, 6 H), 2,67 - 2,95 (m, 2 H), 4,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 4,66 - 5,51 (m, 2 H), 8,27 - 8,76 (m, 1 H), 9,73 - 10,36 (m, 1 H). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFN}_6\text{O}_3$ (M+H): 411. Encontrado 411.

- Exemplo E1: Sal de acetato de N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-
25 {[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

A um tubo selado foram adicionados E1(iv) (200 mg, 0,487 mmol), DIPEA (283 mg, 2,19 mmol) e THF (10 mL). O tubo foi colocado em um banho de óleo a 90°C e aquecido durante 16h. A reação foi concentra-
30 da, em seguida absorvida em MeOH (5 mL) e Et_3N (5 mL) e agitada em temperatura ambiente durante uma adição de 16 h. HPLC preparativa foi

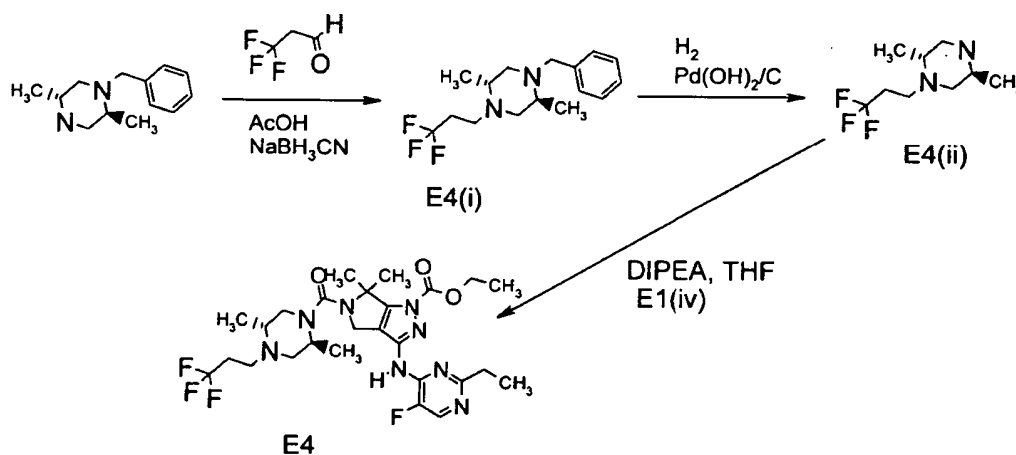
realizada usando 5 a 50% de ACN (AcOH a 0,1%) para fornecer o composto título E1 como o sal de acetato (61 mg, 26%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLOS E2 e E3:

- 5 Os Exemplos E2 e E3 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo E1 acima. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

EXEMPLO E4: 5-([(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil)-

- 10 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermediário E4(i): (2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina

- 15 A uma solução de (2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetilpiperazina (2,00 g, 7,21 mmol) em THF (10 mL), MeOH (10 mL), e TEA (1,0 mL) foram adicionados 3,3,3-trifluoropropionaldeído (1,62 g, 14,4 mmol) e AcOH (0,826 mL, 14,4 mmol) seguido por cianoboroidreto de sódio (0,907 g, 14,4 mmol). A reação foi deixada agitar durante 2 h, em cujo tempo a reação foi extinta
- 20 com água (15 mL), em seguida tornada básica com NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada em vácuo para produzir um pó branco (2,0 g, 90%). Espectro de massa: Calculado para C₁₆H₂₄N₂F₃ (M+H): 301. Encontrado: 301.

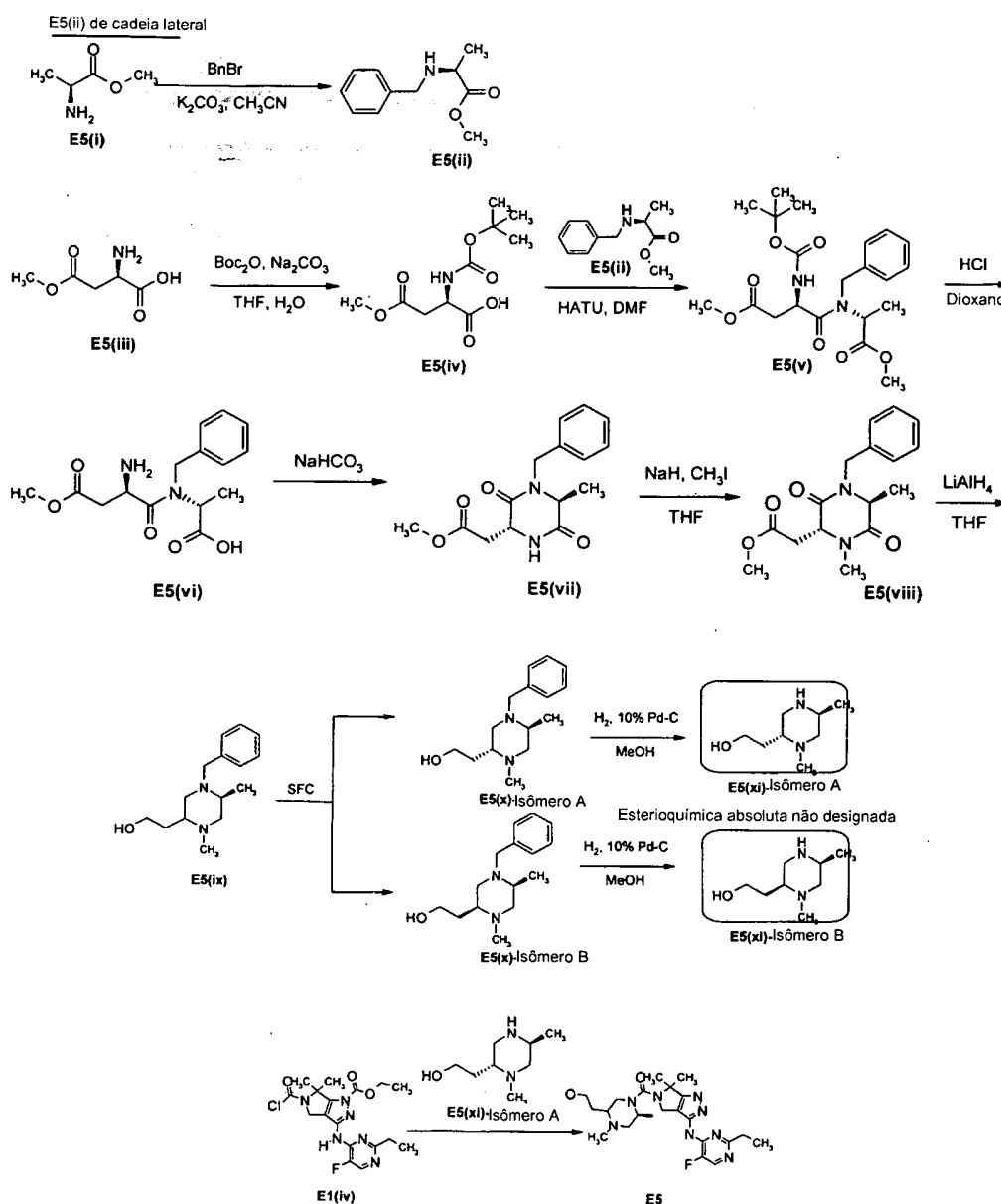
Intermediário E4(ii): (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina

A uma solução de E4(i) (1,90 g, 6,30 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionado Pd(OH)₂ (1,00 g, 7,10 mmol). A suspensão foi evacuada/carregada novamente com hidrogênio (x 3) e deixada agitar durante 15h sob hidrogênio. A suspensão foi filtrada através de celita, a massa filtrada
 5 lavada com CH₂Cl₂, e o filtrado concentrado para produzir um sólido branco (1,3 g, 96%). Espectro de massa: Calculado para C₉H₁₈N₂F₃ (M+H): 211. Encontrado: 211.

Exemplo E4: 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-
 10 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolol[3,4-c]pirazol-3- amina

O Exemplo E4 foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo E1 acima, exceto que intermediário E4(ii) foi substituído no lugar de cloridrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Veja a Tabela 1 abaixo para
 15 dados de RMN.

EXEMPLO E5: 2-((5S)-4{[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol



E5(ii) de cadeia lateral (2-(benzilamino)propanoato de (S)-metila):

- A uma mistura de composto E5(i) (27,7 g, 0,2 mol) em CH₃CN
- 5 (350 mL) a 0° foi adicionado K₂CO₃ em porção, após o que BnBr (34,2 g, 0,2 mol) foi adicionado gota a gota durante um período de 1 hora. Após a adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. TLC (éter de gasolina/acetato de etila = 4/1) sugeriu que a reação foi completada. A reação foi extinta por água (500 mL), e extraída com acetato de etila (400 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄.
- 10 Filtração e concentração forneceram o bruto, que foi purificado por cromato-

grafia de coluna (eluído com éter de gasolina / acetato de etila = 50/1 a 4/1) para fornecer o composto E5(ii) (15 g, 39%) como um líquido incolor. ^1H RMN CDCl_3 1,2 (d, 3H), 1,9 (bs, 1 H), 3,3 (q, 1 H), 3,6 (d, 1 H), 3,8 (d, 1 H), 3,7 (s, 3H), 7,1 - 7,3 (m 5H)

5 Intermediário E5(iv) (ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metóxi-4-oxobutanóico):

A uma solução agitada do composto E5(iii) (73,5 g, 0,5 mol) em THF (500 mL) e água (500 mL) foi adicionado Na_2CO_3 (106 g, 1 mol), seguido por Boc_2O (120 g, 0,55 mol). Em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC
10 (diclorometano/metanol = 10/1) sugeriu que a reação foi completada. A mistura reacional foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em água (200 mL), extraído com acetato de etila (500 mL x 2). A camada aquosa foi separada, e acidificada com HCl a 1 N para pH = 5, extraída com acetato de etila (500
15 mL x 20). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 . Filtração e concentração forneceram o composto E5(iv) (75 g, 61 %) como um óleo.

^1H RMN CDCl_3 1,4 (s, 9 H), 2,8 (dd, 1 H), 3,0 (dd, 1 H), 3,6 (s, 3 H), 4,6 (m, 1 H), 5,5 (d,
20 1 H), 9,3 (br, 1 H).

Intermediário E5(v) (4-(benzil((R)-1-metóxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(terc-butoxicarbonil)-4-oxobutanoato de (R)-metila):

A uma solução agitada do composto E5(iv) (117,5 g, 0,475 mol) em DMF (1,5 L) foram adicionados NMM (80,1 g, 0,792 mol), HATU (150,6
25 g, 0,396 mol) sucessivamente. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, em seguida o composto 9 (76,5 g, 0,396 mol) foi adicionado gota a gota. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC (éter de gasolina / acetato de etila = 1/1) sugeriu que a reação foi completada. A solução de reação foi vertida em água (1 L), e extraída com acetato de etila
30 (1 L x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl a 1 N (200 mL x 2), NaHCO_3 aquoso (200 mL x 2), salmoura (400 mL), secas so-

bre Na₂SO₄, e concentradas para fornecer o composto E5(v) (152 g, 91%) como um óleo, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Intermediário E5(vi) (ácido (R)-2-((R)-2-amino-N-benzil-4-metóxi-4-oxobutanamido)propanóico):

5 A uma solução agitada do composto E5(v) (152 g, 0,362 mol) em dioxano (200 mL) foi adicionado HCl (g) em dioxano (1 L). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite.

 A solução foi concentrada para fornecer o composto E5(vi) (100 g, 94%) como um óleo, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

10 Intermediário E5(vii) (2-((2R,5S)-4-benzil-5-metil-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de metila):

 O Composto E5(vi) (110 g, 0,307 mol) foi dissolvido em diclorometano/água (1 L/500 mL). Com agitação, NaHCO₃ aquoso foi adicionado
15 gota a gota até o pH = 9, em seguida a solução foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. A camada de diclorometano foi separada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (300 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. Filtração e evaporação forneceram o composto E5(vii) (95 g, 99%) como um óleo. ¹H RMN CDCl₃
20 1,3 - 1,4 (d, 3H), 2,7 - 2,8 (m, 1 H), 3,0 - 3,1(m, 1 H), 3,6 (S, 3 H), 3,8 (m, 1 H), 4,0 (d, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 5,2 (d, 1 H), 7,1 - 7,3 (m, 5 H), 7,7 (br, 1 H).

Intermediário E5(viii) (2-((2R,5S)-4-benzil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de metila):

 A uma solução do composto E5(vii) (1,45 g, 5 mmol) em THF (30
25 mL) foi adicionado NaH (0,24 g, 5 mmol) em porção a 0°C. A mistura foi agitada durante 20 minutos, em seguida CH₃I (0,85 g, 6mmol) em THF (10 ml) foi adicionado gota a gota. Em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. TLC (éter de gasolina / acetato de etila = 1/1) sugeriu que a reação foi completada. A reação foi extinta por água (20 mL),
30 e extraída com acetato de etila (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄.

Filtração e concentração forneceram o bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (eluído com éter de gasolina / acetato de etila = 5/1) para fornecer o composto E5(viii)

(0,7 g, 46%) como um óleo. ^1H RMN CDCl_3 1,4 (m, 3 H), 2,9 (s, 3H), 3,0 - 3,2 (m, 1 H), 3,5 - 3,7 (S, 3 H), 3,8 - 4,1 (m, 2 H), 4,2 - 4,4 (m, 1 H), 5,1 - 5,3 (m, 1 H), 7,1 - 7,3 (m 5 H).

Intermediário E5(ix) (2-((5S)-4-benzil-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol):

A uma solução do composto E5(ix) (12 g, 0,04 mmol) em THF (250 mL) foi adicionado LiAlH_4 (7,6 g, 0,2 mol) em porção a 0°C . Após a adição, a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 36 horas. TLC (diclorometano/metanol = 10/1) sugeriu que a reação foi completada. A reação foi extinta por água (5 mL), e a mistura foi filtrada, a massa foi lavada com acetato de etila diversas vezes. O filtrado foi lavado com Na_2SO_4 . Filtração e concentração forneceram o bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (eluído com diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1) para fornecer o composto racêmico E5(ix) (8,3 g, 84%) como um óleo.

Intermediário E5(x) - Isômeros A e B: 2-((2R,5S)-4-benzil-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol e 2-((2S,5S)-4-benzil-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol

O composto racêmico E5(ix) foi separado por SFC usando coluna AS-H (0,46 x 2,5 cm x $5\mu\text{m}$) com MeOH a 5% (DEA a 0,025%) e CO_2 a 95% como fase móvel para fornecer os compostos E5(x) - Isômeros A e B (5,2 g e 1,9 g respectivamente). E5(x)-Isômero A: ^1H RMN CDCl_3 1,0 (d, 3 H), 1,4 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 2,0 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 2,2 (s, 3 H), 2,4 (m, 1 H), 2,6 (dd, 1 H), 2,7 (dd, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 4,0 (d, 1 H), 4,2 (br, 1 H), 7,1 - 7,3 (m, 5 H). E5(x)-Isômero B: ^1H RMN CDCl_3 1,0 (d, 3 H), 1,6 - 1,8 (m, 2 H), 2,2 - 2,7 (m, 9 H), 3,2 (d, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,8 (d, 1 H), 4,8 (br, 1 H), 7,1 - 7,3 (m, 5 H).

Intermediários E5(xi) - Isômeros A e B: 2-((2R,5S)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol e 2-((2S,5S)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol

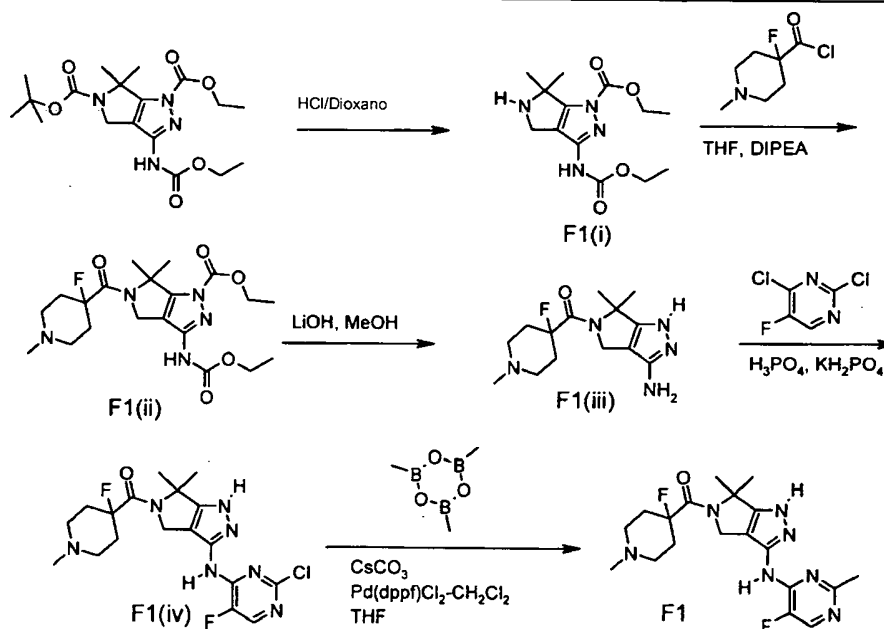
A mistura do composto E5(x)-Isômero A (5,2 g, 0,021 mol) e

Pd/C (0,5 g) em MeOH (40 mL) ou a mistura do composto E5(x)-Isômero B (1,9 g, 7,7 mmol) e Pd/C (0,2 g) em MeOH (40 mL) sob 3,51 kg/cm² de H₂ foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC (diclorometano/metanol = 10/1) sugeriu que a reação foi completada. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer E5(xi)-Isômero A (3,1 g, 94%) como um sólido não totalmente branco ou E5(xi)-Isômero B (1,2 g, 93%) como um sólido não totalmente branco. E5(xi)-Isômero A: ¹H RMN CDCl₃ 1,0 (d, 3 H), 1,8 (m, 1 H), 2,0 (m, 1 H), 2,4 - 3,1 (m, 9 H), 3,8 (m, 2 H). E5(xi)-Isômero B: ¹H RMN CDCl₃ 1,0 (d, 3 H), 1,5 (m, 1 H), 1,8 (t, 1 H), 2,0 - 2,3 (m, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 - 3,0 (m, 4 H), 3,7 (m, 1 H), 3,9 (m, 1 H).

Exemplo E5: 2-((5S)-4-[[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil]-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol

O composto título foi preparado usando um método análogo ao Exemplo E1 acima exceto que E5(xi)-Isômero A foi substituído no lugar de ((2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO F1: 5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermediário F1(i): 3-[(Etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrólo[3,4-

c]pirazol-1 (4H)-carboxilato de etila.

A uma solução de éster 1-etílico de éster 5-terc-butilico de ácido 3-etoxicarbonilamino-6,6-dimetil-4,6-di-idro-pirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (5,69 g, 14,4 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado HCl a 4 M em 1,4-dioxano (20 mL). A solução foi agitada durante 1 h, em cujo tempo os voláteis foram removidos em vácuo para produzir o produto desejado F1(i) como um sólido branco (4,8 g, 91%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H): 297. Encontrado: 297.

10 Intermediário F1(ii): 3-[(Etoxicarbonil)amino]-5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila.

A um vaso de pressão foram adicionados F1(i) (4,80 g, 16,2 mmol), cloreto de 4-flúor-1-metilpiperidina-4- carbonila (2,45 g, 13,6 mmol), di-isopropiletilamina (9,06 mL, 52,0 mmol), e THF (300 mL). A suspensão foi aquecida a 80 °C durante 15 h. Os voláteis foram removidos em vácuo para produzir o produto desejado F1(ii) como uma espuma marrom (5,6 g, 98%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{F}$ (M+H): 440. Encontrado: 440.

20 Intermediário F1(iii): 5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6- tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A um frascante de micro-ondas foi adicionado F1(ii) (9,80 g, 22,0 mmol) em uma solução de MeOH (35 mL) e LiOH (2,14 g, 89,2 mmol). A reação foi aquecida a 110 °C no micro-ondas durante 2 h. A mistura reacional foi concentrada em vácuo para fornecer o produto desejado F1(iii) como uma espuma castanha (4,4 g, 67%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OF}$ (M+H): 296. Encontrado: 296.

25 Intermediário F1(iv): N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

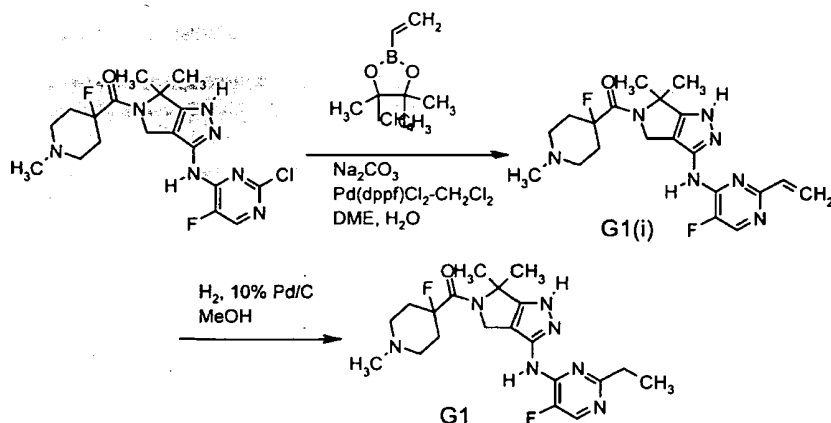
A uma solução de F1(iii) (1,40 g, 4,74 mmol) e pirimidina de 2,4-

dicloro-5-flúor (0,791 g, 4,74 mmol) em DMSO (10 mL) foi adicionado dihidrogenofosfato de potássio (0,645 g, 4,74 mmol) seguido por H_3PO_4 (0,0929 g, 0,948 mmol). A reação foi aquecida para 95 °C durante 15 h. A mistura reacional bruta foi resfriada para 22 °C, em seguida vertida em NaHCO_3 (saturada, aquoso) gelado (100 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura (2 x 50 mL), secas sobre sulfato de magnésio, e concentradas para fornecer o produto desejado F1(iv) como um sólido marrom (0,633 g, 31 %). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OF}_2\text{Cl}$ (M+H): 426. Encontrado: 426.

10 Exemplo F1: 5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina.

A um vaso de pressão foram adicionados F1(iv) (0,225 g, 0,528 mmol), trimetilboroxina (1,47 mL, 10,6 mmol), carbonato de cézio (3,44 g, 10,6 mmol), aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,0647 g, 0,0792 mmol), H_2O (0,8 mL), e THF (8,0 mL). A suspensão foi purgada com argônio durante 2 min, em seguida aquecida a 100 °C durante 15 h. A solução resfriada foi filtrada para remover os sólidos não dissolvidos, concentrada, e redissolvida em MeOH. HPLC preparativa usando 20 a 60% de ACN/ H_2O (AcOH a 0,1%) forneceu o produto desejado F1 como um sólido branco (0,020 g, 9,3%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO G1: N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina.



Intermediário G1(i): 5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-(5-flúor-2-vinilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina.

- A um vaso de pressão foram adicionados o material de partida
- 5 [3-(2-cloro-5-flúor-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-di-idro-1H-pirrólo[3,4-c]pirazol-5-il]-(4-flúor-1-metil-piperidin-4-il)-metanona (0,375 g, 0,881 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2 dioxaborolano (0,407 g, 2,64 mmol), Na_2CO_3 (0,280 g, 2,64 mmol) e aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,144 g, 0,176 mmol) seguido por
- 10 DME (10 mL) e água (2 mL). A mistura reacional foi purgada com argônio durante 2 min, em seguida aquecida para 100°C durante 15 h. Os voláteis foram concentrados em vácuo e o resíduo redissolvido em EtOAc (15 mL). A camada orgânica foi lavada com água (10 mL), seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o produto desejado G1(i) como uma espuma marrom (0,35 g, 95%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{OF}_2$ (M+H): 418. Encontrado: 418.

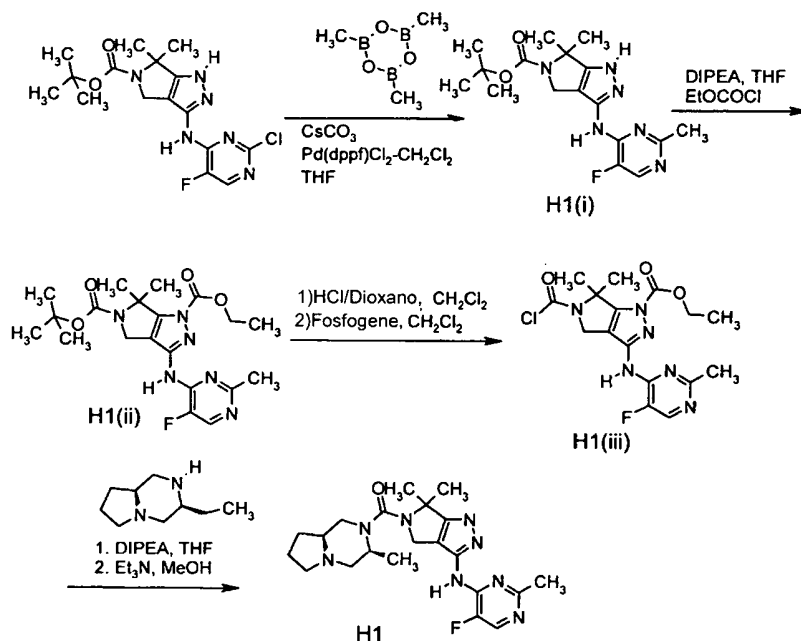
Exemplo G1: N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina.

- A uma solução de material de partida (0,413 g, 0,989 mmol) em
- 20 MeOH (10 mL) foi adicionado paládio sobre carbono a 10% (0,0400 g, 0,380 mmol). A suspensão foi evacuada/carregada novamente com hidrogênio durante 3 vezes e deixada agitar durante 15 h sob hidrogênio. A suspensão foi filtrada através de celita, a massa filtrante lavada com CH_2Cl_2 , e o filtrado

concentrado. HPLC preparativa forneceu o produto desejado G1 como um sólido branco (0,018 g, 4,4%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO H1: N-(5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(3S, 8aS)-3-metilhexa-hidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-

5 hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermediário H1(i): 3-[(5-Fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil- 4,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila.

A um vaso de pressão foram adicionados éster terc-butilico de ácido 3-(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil- 4,6-di-idro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (1,50 g, 3,90 mmol), trimetilboroxina (10,9 mL, 78,4 mmol), carbonato de cézio (25,5 g, 78,4 mmol), aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,480 g, 0,588 mmol), H₂O (6 mL), e THF (60 mL). A suspensão foi purgada com argônio durante 2 min, em seguida aquecida a 100 °C durante 15 h. A solução resfriada foi filtrada para remover os sólidos não dissolvidos. Purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel usando 0 a 10% de metanol amoniado em CH₂Cl₂ forneceu o produto desejado H1(i) como um sólido marrom (0,80 g, 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,57 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 4,43 - 4,58 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 12,34 (s, 1

H). Espectro de massa: Calculado para $C_{17}H_{24}N_6O_2F$ (M+H): 363. Encontrado: 363.

Intermediário H1(ii): 3-[(5-Fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etila de 5-terc-butila.

5 A uma solução a 0°C de H1(i) (0,800 g, 2,21 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaH (60% de dispersão em óleo mineral, 0,124 g, 3,09 mmol). A solução foi agitada a 0 °C durante 10 min, em cujo tempo etilcloroformiato (0,421 mL, 4,41 mmol) foi adicionado. A solução foi aquecida para 22 °C e agitada durante 15 h. A reação foi extinta com NH_4Cl (saturada, a-

10 quoso) (10 mL) e a camada aquosa extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 x 20 mL), secas sobre $MgSO_4$ e concentradas para fornecer o produto desejado H1(ii) como um sólido marrom (0,92 g, 96%). Espectro de massa: Calculado para $C_{20}H_{28}N_6O_4F$ (M+H): 435. Encontrado: 435.

15 Intermediário H1(iii): 5-(Clorocarbonil)-3-[(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila.

A uma solução de H1(ii) (0,919 g, 2,12 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (10 mL). A solução foi agitada durante 1 h, concentrada em vácuo, e redissolvida em CH_2Cl_2 (40 mL) e di-

20 isopropiletilamina (1,67 mL, 9,58 mmol). A solução foi resfriada para -78 °C e trifosgene (0,569 g, 1,92 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado gota a gota durante 30 min. A reação foi extinta com H_2O (10 mL), aquecida para 22 °C, e trazida para pH 8-9 com $NaHCO_3$. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com

25 salmoura (1 x 30 mL), secas sobre $MgSO_4$, e concentradas para fornecer o produto desejado H1(iii) como um sólido marrom (0,49 g, 46%). Espectro de massa: Calculado para $C_{16}H_{19}ClN_6O_4F$ (M+H): 397. Encontrado: 397.

Exemplo H1: N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(3S, 8aS)-3-metilhexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-

30 hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

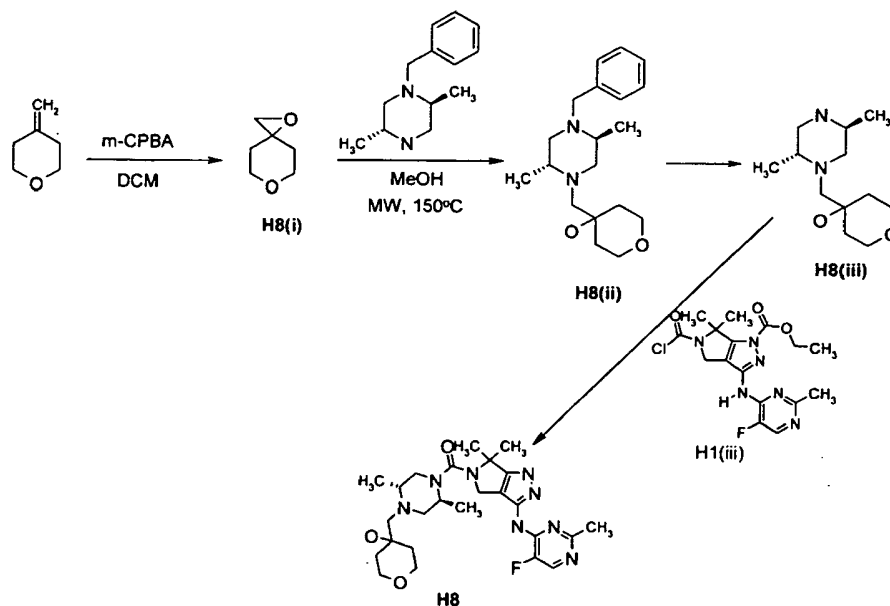
A um vaso de pressão foram adicionados H1(iii) (0,244 g, 0,615

mmol), (3S, 8aS)-3-metiloctaidropirrólo[1,2-a]pirazina (0,0862 g, 0,615 mmol), di-isopropiletilamina (0,428 mL, 2,46 mmol), e THF (5 mL). A suspensão foi agitada a 90 °C durante 2 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo redissolvido em MeOH (10 mL). Trietilamina (5 mL) foi adicionada e a solução agitada durante 15 h. HPLC preparativa usando 20 a 60% de ACN/H₂O (AcOH a 0,1%) forneceu o produto desejado H1 como um sólido branco (0,12 g, 38%).

EXEMPLOS H2 - H7:

Os Exemplos H2 até H7 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo H1 acima. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

EXEMPLO H8: 4-[[[(2R, 5S)-4-{[3-[(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetra-hidro-2H-piran-4-ol



Intermediário H8(i): 1,6-dioxaspiro[2,5]octano

Uma solução de 4-metilenotetra-hidro-2H-piran (1,00 g, 10,2 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi colocada em um banho de gelo, em seguida ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (2,46 g, 14,3 mmol) foi adicionado em três porções. A reação foi lentamente aquecida para a TA e agitada durante 3h, em seguida extinta com NaOH(aq) a 10% (10 mL) e extraída com

CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e concentrados para fornecer o intermediário H8(i) como um óleo claro (607 mg, 52%).

Intermediário H8(ii) (4-(((2R, 5S)-4-benzil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-tetra-hidro-2H-piran-4-ol):

5 A um frascante de micro-ondas foram adicionados H8(i) (259 mg, 2,3 mmol) e (2S, 5R)-1-benzil-2,5-dimetilpiperazina (464 mg, 2,3 mmol) e 5 mL de MeOH. O frascante foi aquecido para 150°C durante 2h no micro-ondas. A reação bruta foi concentrada para fornecer o intermediário H8(ii) (723 mg, 100%).

Intermediário H8(iii) 4-[[[(2R, 5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil]tetra-hidro-2H-piran-4-ol

A uma solução de H8(ii) (723 mg, 2,3 mmol) em MeOH (15 mL) foi adicionado Pd/C (72 mg, 0,07 mmol). A reação foi submetida à evacuação-enchida novamente (3x) com gás H₂, em seguida conduzida sob uma atmosfera de H₂ durante a noite. A mistura reacional concluída foi filtrada através de um leito de Celita, enxaguada com CH₂Cl₂ e MeOH, em seguida concentrada para fornecer o composto título (500 mg, 97%) como um semi-sólido amarelo-laranja H8(iii).

20 Exemplo H8: 4-[[[(2R,5S)-4-[[3-[(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol-3-yl]pirazol-5-yl]carbonil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil]tetra-hidro-2H-piran-4-ol.

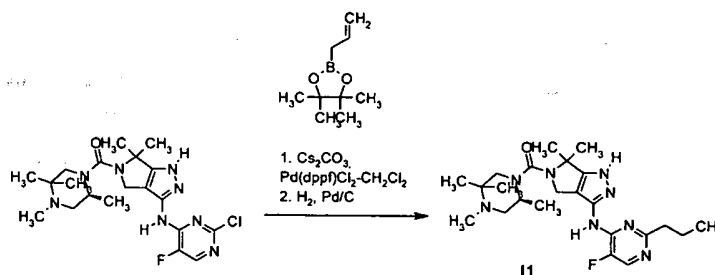
O composto título foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo H1 acima. Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

25 EXEMPLOS H9 - H10:

Os Exemplos H9 e H10 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo H1 acima, exceto E5(xi)-Isômeros A e B, respectivamente, foram substituídos no lugar de (3S, 8aS)-3-metiloctaidropirrol-3-yl]pirazina. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

30 EXEMPLO I1: N-(5-flúor-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-yl]pirazol-3-

amina.

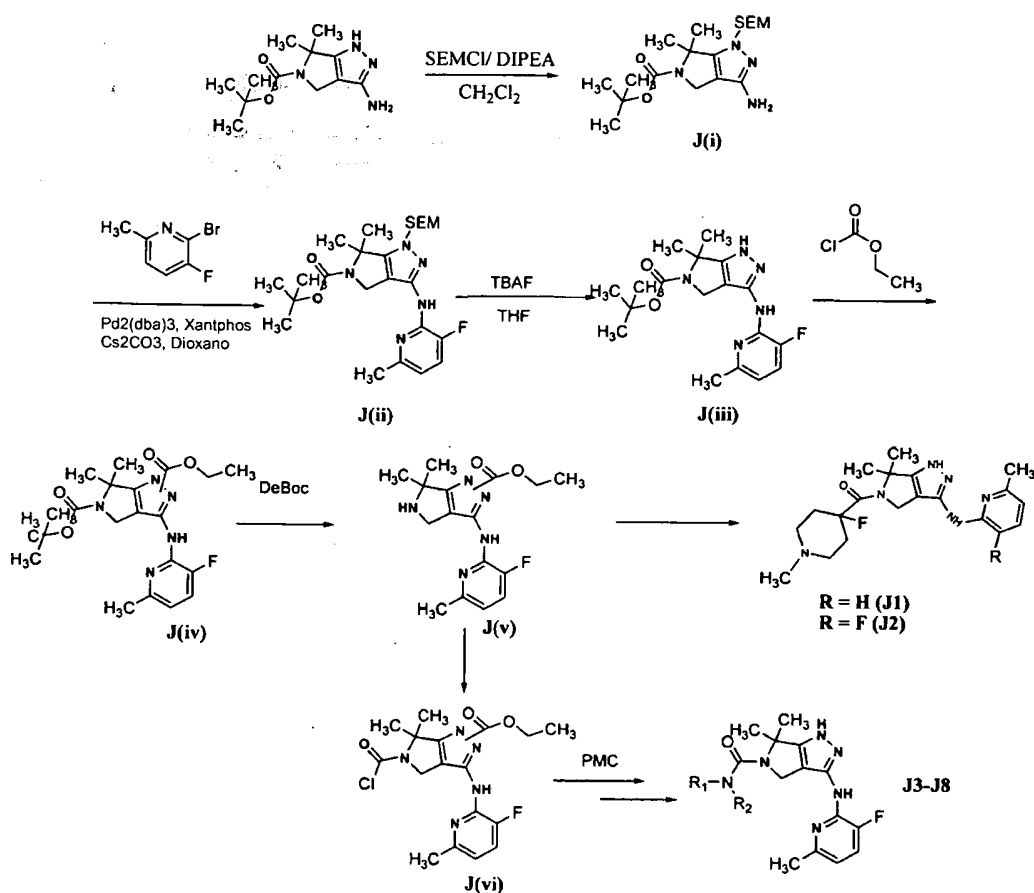


A um vaso de pressão foram adicionados [3-(2-cloro-5-flúor-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-di-idro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]-((S)-
 5 2,4,5,5-tetrametil-piperazin-1-il)-metanona (0,150 g, 0,330 mmol), 2-aliil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,12 g, 6,66 mmol), carbonato de cé-sio (0,543 g, 1,66 mmol), aduzido de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (0,0408 g, 0,0498 mmol), H_2O (0,3 mL), e THF (3 mL). A suspensão foi purgada com argônio durante 2 min, em
 10 seguida agitada a 100°C durante 15 h. A solução resfriada foi filtrada para remover os sólidos não dissolvidos e os voláteis removidos em vácuo. O resíduo foi redissolvido em MeOH (5 mL) e paládio sobre carbono a 10% (0,0400 g, 0,380 mmol) foi adicionado. A suspensão foi evacuada e recarre-gada com hidrogênio durante 3 vezes e deixada agitar durante 15 h sob hi-drogênio. A suspensão foi filtrada através de celita, a massa filtrante lavada
 15 com CH_2Cl_2 , e o filtrado concentrado. HPLC preparativa forneceu o produto desejado **11** como um sólido branco (0,025 g, 14%).

EXEMPLO 12:

O Exemplo **12** foi preparado usando métodos análogos ao E-xemplo **11** acima. Veja a Tabela 1 abaixo para nome e dados de RMN.

EXEMPLOS J1 - J8:



Intermediário J(i): 3-Amino-6,6-dimetil-1-[[2-(trimetilsilil)etóxi]metil]-4,6- diidropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila.

A uma suspensão de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila (8,5 g, 33,9 mmol) e di-isopropil etilamina (18 mL, 3,0 equiv) em diclorometano (200 mL) foi adicionado cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (6,0 mL, 1,0 equiv) gota a gota a 0 °C sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 0 °C sob nitrogênio durante duas horas, em seguida aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer o composto título J(i) como um sólido branco (2,27 g, 18%).

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ ppm 0,81 - 0,97 (m, 2 H) 1,45 - 1,59 (m, 9 H) 1,72 (d, *J* = 5,29 Hz, 13 H) 3,53 - 3,67 (m, 2 H) 4,26 (d, *J* = 7,55 Hz, 2 H) 5,17 (s, 2 H). 2D-NOESY RMN mostrou próton a 5,17 ppm estar correlacionado com próton a 1,72 ppm.

Intermediário J(ii): 3-[(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-1-[(2-(trimetilsilil)etóxi)metil]-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila.

A um frasco equipado com um condensador foram adicionados
 5 J(i) (4,7g, 12,3 mmol), carbonato de cézio (8,0 g, 25 mmol), 2-bromo-3-fluoropicolina (2,6 g, 14 mmol), Pd₂(dba)₃ (600 mg, 0,6 mmol, Pd a 10 mol%), Xantphos (700 mg, 1,2 mmol, 10 mol%) e 1,4 dioxano (150 mL). A mistura reacional foi agitada durante 15 min sob atmosfera de nitrogênio. Enquanto a mistura foi sendo agitada, água desgaseificada (50) mL foi adicionada. A
 10 mistura foi aquecida a 100 °C durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio e em seguida evaporada 4/5 de volume de solvente. Água foi introduzida e a mistura extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secos (sulfato de sódio anidroso), filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de coluna para fornecer o composto título J(ii) como um sólido branco (2,9 g, 48%).

Intermediário J(iii): 3-[(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila.

A uma solução de J(ii) (2,9 g, 5,9 mmol) em THF (100 mL) foi
 20 adicionado TBAF (7,7 g, 29,5 mmol, 5 equiv). A mistura reacional foi aquecida a 70 °C durante 16 horas e em seguida evaporada 4/5 de volume de solvente. Água foi introduzida e a mistura extraída com acetato de etila duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secos (sulfato de sódio anidroso), filtrados, concentra-
 25 dos e purificados por cromatografia de coluna para fornecer o composto título J(iii) como um sólido branco (1,6 g, 76%). LCMS (API-ES, M+H⁺): 362.

Intermediário J(iv): 3-[(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila de acetato de etila.

Uma solução de cloreto de carboetóxi (0,58 g, 5,35 mmol, 1,2
 30 equivalente) em THF (5 mL) foi adicionada lentamente a uma mistura de suspensão de J(iii) (1,6 g, 4,46 mmol) e DIPEA (3,9 mL, 5 equiv) em THF (80

mL) a 0 °C sob nitrogênio. A reação foi mantida a 0 °C durante duas horas e em seguida aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer o composto título J(iv) como um sólido branco (627 mg, 35%).

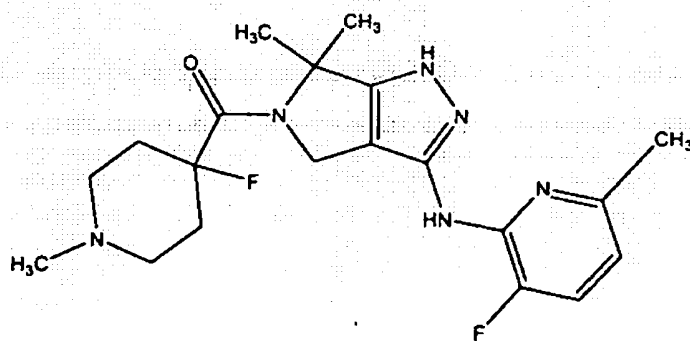
Intermediário J(v): acetato de etila- N-(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6- tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A uma solução clara de J(iv) (627 mg, 1,45 mmol) em dioxano (10 mL), HCl a 4 M em dioxano (10,8 mL, 30 equiv) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Solvente e volátil evaporados, secos em vácuo para fornecer o composto título J(v) como sal de HCl.

Intermediário J(vi) (aplicáveis aos Exemplos J3-J6): acetato de etila- cloreto de 3-[(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carbonila.

A uma solução clara de trifosgene (472 mg, 1,59 mmol) em DCM, DIPEA (1,26 mL, 7,23 mmol) foi adicionado gota a gota (fumaça branca) sob N₂ a 0 °C. A suspensão do produto bruto J(v) (489 mg, 1,27 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente lentamente e agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Solvente e volátil evaporados, secos em vácuo para fornecer o composto título J(vi) como sal de HCl. Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO J1: 5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-(3-flúor-6-metilpiridin- 2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

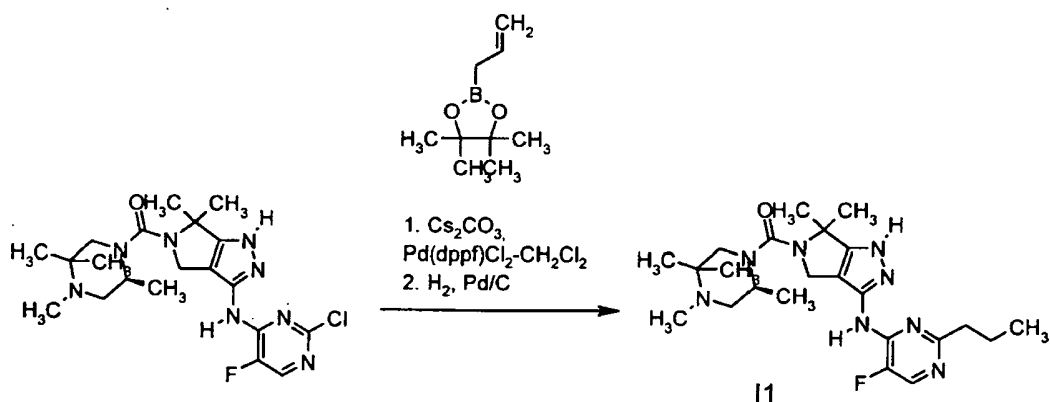


Uma solução de J(v) (68 mg, 0,17 mmol), cloreto de 4-flúor-1-metilpiperidina-4-carbonila (74,2 mg, 2 equiv), e DIPEA (0,18mL) em THF (10mL) foi aquecida para 70 °C durante 16 horas. THF foi concentrado. A mistura reacional foi dissolvida em CH₃OH (10 mL) e Et₃N (5 mL), em seguida agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O resíduo foi purificado por HPLC (HOAc a 0,1% como um tampão) para fornecer o composto título J1 como um sólido (80 mg, 20 % de produção). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLOS J2 - J8:

Os Exemplos J2 até J8 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo J1 acima, com os Exemplos J3 até J8 sendo também derivados de Intermediário J(vi) como descrito no esquema acima. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

EXEMPLO J9: N-[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3- amina



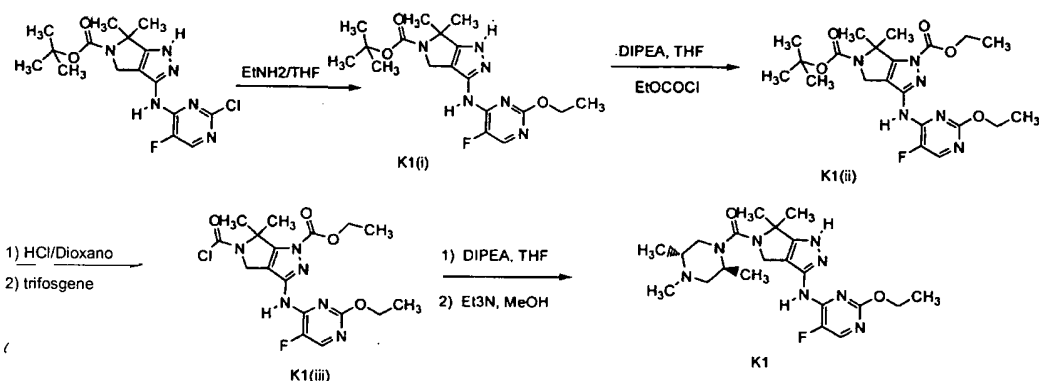
O Exemplo J9 foi preparado usando métodos análogos ao E-

xemplos J1 até J8, exceto substituindo A1(iv) no lugar de J(i) como mostrou acima. Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLOS J10 - J16:

- Os Exemplos J10 até J16 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo J9 acima. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

EXEMPLO K1: *N*-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-*c*]pirazol-3-amina



- Intermediário K1(i): 3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxilato de terc-butila.

- Uma solução fresca de etóxido de sódio foi preparada dissolvendo-se 7 g de metal de sódio em 140 ml de etanol anidro. Vinte frascos de micro-ondas Biotage de 20 ml, equipados com barras de agitação magnéticas, foram carregados com 1,2 g do cloreto (total de 14,4 g, 38 mmol). A cada frascote foram adicionados 10 ml da solução de etóxido de sódio anteriormente mencionada seguido por 5 ml de etanol anidro. Os frascotes foram selados, e processados em um modelo batelada a batelada usando um micro-ondas Biotage Initiator. Cada reação foi aquecida para 160 °C durante 10 minutos.

- Após ser resfriados, os frascotes de reação foram abertos (a reação foi mostrada estar completa por LC-MS), e os conteúdos combinados. Cada frascote foi enxaguado com 5 ml de etanol, e 10 ml de água (um precipitado sólido deposita-se na base do frascote), e as lavagens

combinadas com os conteúdos originais do frascote. O etanol foi removido em vácuo, e o aquoso extraído com acetato de etila (3 x 150 ml). Os extratos orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, e o solvente removido em vácuo para fornecer o produto como um sólido levemente amarelo (14,1 g, 96%). Este foi suficientemente puro para ser usado diretamente na próxima etapa.

Observe: Aquecimento térmico ao refluxo durante um período prolongado de tempo (18 horas) não realizou a transformação. Uso de um tubo selado não foi tentado. Aquecimento por micro-ondas a 140 °C durante 10 minutos levou a uma conversão de 60% por LC-MS.

Intermediário K1(ii): 3-[(2-Etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etila de 5-terc-butila.

A uma solução de K1(i) (175 mg, 0,44 mmol) em cloreto de metileno foi adicionada trietil amina (0,07 mL, 1,2 eq) seguido por cloroformiato de etila (0,04 mL, 1,0 eq). Após agitação em temperatura ambiente durante 12 horas, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi separada, em seguida concentrada a um sólido amarelo K1(ii) o qual foi levado adiante sem outra purificação.

Intermediário K1(iii): 5-(Clorocarbonil)-3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila.

A uma solução de K1(ii) (170 mg, 0,36 mmol) em 6 mL de dioxano seco foi adicionado 1 mL de HCl a 4 M em dioxano. Após agitação em temperatura ambiente durante 48 horas, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo de sólido branco foi seco por diversas horas sob vácuo elevado e levado adiante sem outra purificação. A reação com trifosgene foi realizada usando o mesmo procedimento como na preparação do intermediário E1(iv).
¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,38 - 1,43 (3 H, m), 1,49 - 1,54 (3 H, m), 1,78 - 1,86 (6 H, m), 4,32 - 4,42 (2 H, m), 4,61 (2 H, qd, J = 7,13, 1,26 Hz), 5,17 (2 H, d, J = 59,42 Hz), 8,08 (1 H, t, J = 2,39 Hz), 10,27

(1 H, d, $J = 9,57$ Hz). LCMS (M+H)⁺ 427,1.

Exemplo K1: N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina.

A uma solução de K1(iii) (70 mg, 0,16 mmol) em tetra-
 5 hidrofurano (4 mL) foram adicionados cloridrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina (108 mg, 4 equiv) e di-isopropiletil amina (0,15 mL, 6,8 equiv). A mistura resultante foi aquecida em um tubo selado a 80 °C durante 16 horas e em seguida deixada resfriar para a temperatura ambiente. À mistura reacional bruta foi adicionada uma pélete de hidróxido de sódio dissolvi-
 10 da em 2 mL de metanol e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante uma hora. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de 15% a 35% de acetonitrilo em água (modificador de ácido acético a 0,1%) declínio elevado durante 25 minutos. Durante a noite liofilização forneceu o composto título
 15 KI como um pó branco (37 mg, 44%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLOS K2 - K19:

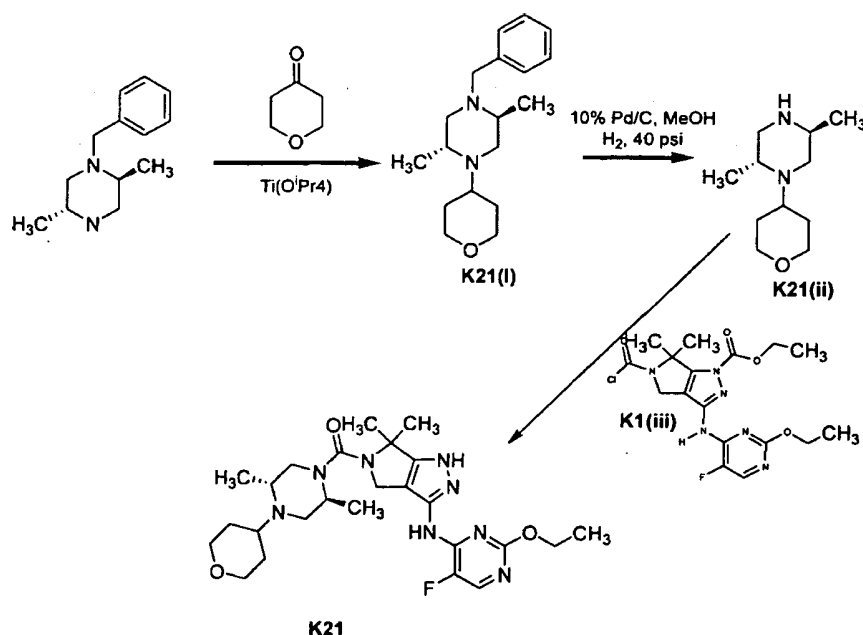
Os Exemplos K2 até K19 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo KI acima. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados
 20 de RMN.

EXEMPLO K20: N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[[(3S, 8aS)-3-isopropilhexa-hidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-
 hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina

O Exemplo K20 foi preparado usando métodos análogos ao Ex-
 25EMPLO KI acima, exceto que E4(ii) foi substituído no lugar de cloridrato de (2R, 5S)-1,2,5-trimetilpiperazina.

Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO K21: 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-
 30 hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermediário K21(i): (2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazina.

A uma mistura de (2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetilpiperazina (11,0 g, 53,8 mmol) e de tetra-hidro-4H-piran-4-ona (5,39 g, 53,8 mmol) a 0 °C foi adicionado Ti(IV) isopropóxido (19,2 mL, 67,3 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e uma suspensão laranja foi obtida. À suspensão foram adicionados EtOH (25 mL) e NaCNBH_3 (4,27 g, 64,6 mmol, 1,20 eq). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h. A mistura reacional foi em seguida extinta com água (5,0 mL) e um sólido amarelo foi gerado. A suspensão foi diluída com EtOAc (400 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi novamente diluído com EtOAc (500 mL), seco sobre Na_2SO_4 , e filtrado. O filtrado foi coletado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. O óleo foi diluído em THF (400 mL) e PS- isocianato foi adicionado para remover a amina secundária. A suspensão foi filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna usando 50:5:1 de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ para fornecer o composto desejado como óleo amarelo (13,0 g, 84%).

Intermediário K21(ii): (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-

il)piperazina.

(2S,5R)-1-benzil-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazina (13,0 g, 45,1 mmol) foi dissolvido em MeOH (500 mL).

A solução foi adicionada em um recipiente agitador, o qual foi
 5 previamente carregado com Pd/C a 10 % úmido. A hidrogenação foi realizada em um agitador sob 2,81 kg/cm² de pressão de hidrogênio. A reação foi completada após 12 h. A mistura reacional foi filtrada através de celita e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto desejado (9,0 g, 100%).
¹H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,02 (d, *J* = 3,58 Hz, 3 H),
 10 1,04 (d, *J* = 3,39 Hz, 3 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 (dd, *J* = 8,57, 3,67 Hz, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 2 H), 2,44 - 2,67 (m, 2 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 2,85 - 2,94 (m, 1 H), 3,00 - 3,15 (m, 1 H), 3,25 - 3,37 (m, 1 H), 3,37 - 3,49 (m, 1 H), 4,03 (dd, *J* = 6,97, 5,46 Hz, 2 H).

Exemplo K21: 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-
 15 hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina

O composto título foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo K1 acima. Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO K22: 4-[[[(2R,5S)-4-{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-
 20 dimetil-4,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetra-hidro-2H-piran-4-ol

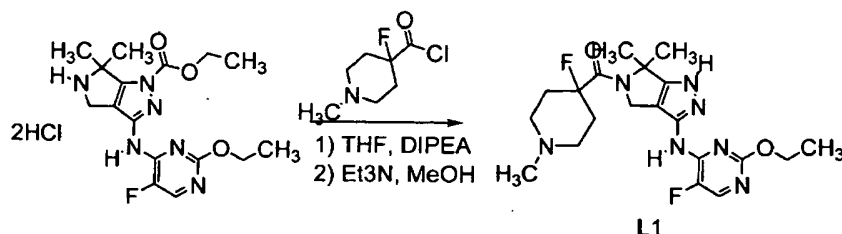
O Exemplo K22 foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo K1 acima, exceto H8(iii) foi substituído no lugar de (2R, 5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

25 EXEMPLOS K23 - K26:

Os Exemplos K23 e K24 foram preparados usando o método descrito no Exemplo K1 acima, exceto que E5(xi)-Isômeros A e B, respectivamente, foram substituídos no lugar de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Os Exemplos K25 e K26 foram também preparados usando métodos análogos
 30 ao Exemplo K1 acima, exceto que E5(xi)-Isômeros A e B, respectivamente, foram substituídos no lugar de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina e metóxido de

sódio foi substituído no lugar de etóxido de sódio. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

EXEMPLO L1: N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina



5

A uma solução de di-hidrocloreto de 3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6- di-idropirroló[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila (120 mg, 0,27 mmol) em 15 mL de THF contendo di-isopropiletil amina (0,23 mL, 4 eq) foi adicionada uma suspensão de THF de 5 mL de cloreto de 4-flúor-1-metilpiperidina-4-carbonila (128 mg, 2,6 eq). Após aquecimento durante 5 horas a 65⁰C, a reação foi concentrada até a secura e levada adiante sem outra purificação. A uma solução de 3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirroló[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila em metanol foram adicionados 2 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 10% em metanol. Após remoção do solvente em vácuo, o resíduo foi purificado como no Exemplo K1 acima. Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

10

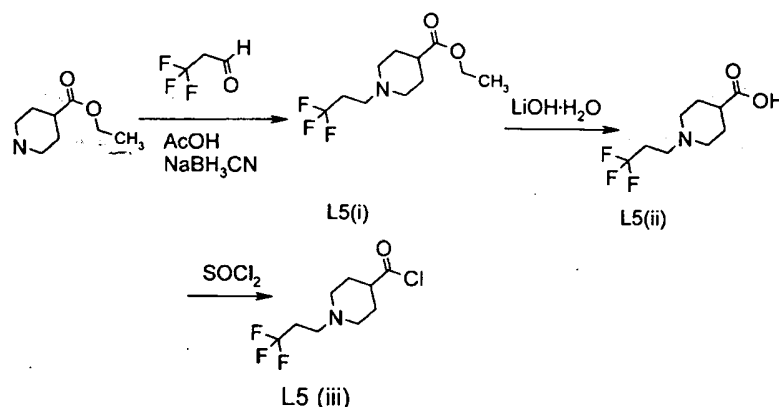
15

EXEMPLOS L2 - L4:

Exemplos L2 até L4 foram preparados usando métodos análogos ao Exemplo L1 acima. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

20

EXEMPLO L5: N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermediário L5(i): 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carboxilato de etila.

A uma solução de isonipecotato de etila (3,00 g, 19,1 mmol) em THF (20 mL) e MeOH (20 mL) foi adicionado 3,3,3-trifluoropropionaldeído (2,14 g, 19,1 mmol) e AcOH (1,09 mL, 19,1 mmol) seguido por cianoboroidreto de sódio (1,20 g, 19,1 mmol). A reação foi deixada agitar durante 10 min., em cujo tempo a reação foi extinta com água (15 mL) em seguida tornada básica com NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada em vácuo para produzir um pó branco (3,3 g, 68%). Espectro de massa: Calculado para C₁₁H₁₉NF₃O₂ (M+H): 254. Encontrado: 254.

Intermediário L5(ii): ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carboxílico.

A uma solução de 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carboxilato de etila (3,30 g, 13,0 mmol) em THF (40 mL) e MeOH (40 mL) foi adicionado LiOH·H₂O (1,64 g, 39,1 mmol).

A reação foi deixada agitar durante 15 h em cujo tempo a solução foi filtrada para remover os sólidos não dissolvidos e o filtrado concentrado. O material resultante foi diluído com água (10 mL), trazido para pH 5 com HCl (conc.), em seguida concentrado em vácuo para produzir um sólido branco (2,9 g, 150%). Espectro de massa: Calculado para C₉H₁₅NF₃O₂ (M+H): 226.

Encontrado: 226.

Intermediário L5(iii): cloreto de 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carbonila.

Uma suspensão de ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carboxílico (4,40 g, 20,0 mmol) em cloreto de tionila (20 mL) foi aquecida para 80°C durante 15 h. A solução foi resfriada e concentrada em vácuo

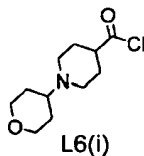
para produzir uma espuma marrom (3,0 g, 68%).

Exemplo L5: N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina

5 O composto título L5 foi preparado usando métodos análogos para a preparação do exemplo L1 acima, exceto cloreto de 4-flúor-1-metilpiperidina-4-carbonila foi substituído com o intermediário L5(iii). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO L6: N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina.

Intermediário L6(i): cloreto de 1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidina-4-carbonila

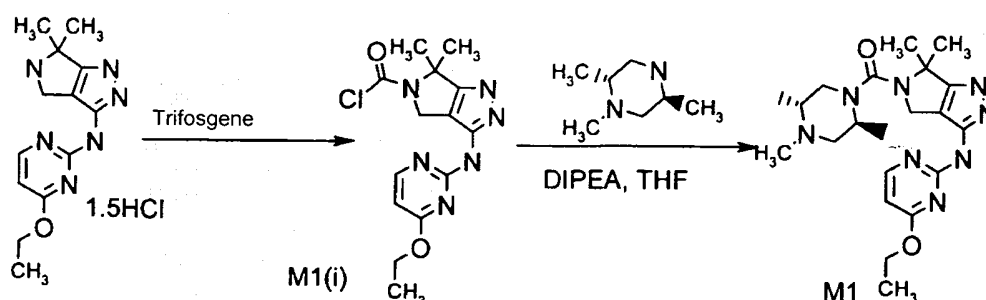


15 Intermediário L6(i) foi preparado usando métodos análogos ao intermediário L5 acima, exceto tetra-hidro-2H-piran-4-carbaldeído foi substituído no lugar de 3,3,3-trifluoropropionaldeído.

Exemplo L6: N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina

20 O composto título L6 foi preparado usando métodos análogos ao L1 acima, exceto cloreto de 4-flúor-1-metilpiperidina-4-carbonila foi substituído com o intermediário L6(i). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO M1: N-(4-etoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-5-[[1-(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermediário M1(i): cloreto de 3-[(4-etoxipirimidin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carbonila.

A uma solução a -78°C de cloridrato de N-(4-etoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina (0,300 g, 1,09 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) e di-isopropiletilamina (0,952 mL, 5,47 mmol) foi adicionado trifosgene (0,227 g, 0,766 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) gota a gota durante 10 min. A reação foi extinta com H_2O (10 mL), aquecida para 22°C , e tornada pH 8 a 9 com NaHCO_3 . A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura (1 x 30 mL), secas sobre MgSO_4 , e concentradas para fornecer o produto desejado M1(i) como um sólido marrom (0,35 g, 95%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_6\text{O}_2$ (M+H): 337. Encontrado: 337.

Exemplo M1: N-(4-etoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina.

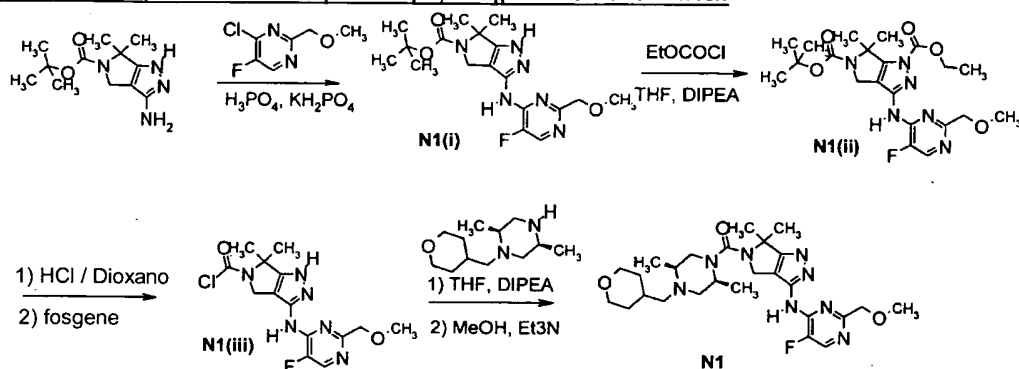
A uma solução de M1(i) (0,350 g, 1,04 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado cloridrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina (0,133 g, 1,04 mmol) e DIPEA (0,905 mL, 5,20 mmol). A solução foi aquecida para 90°C em um tubo selado durante a noite. A solução resfriada foi filtrada para remover os sólidos não dissolvidos, concentrada, e redissolvida em DMSO. HPLC preparativa forneceu o produto desejado M1 como um sólido branco (0,030 g, 6,7%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO M2: N-(4-etoxipirimidin-2-il)-5-[[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina

Exemplo M2 foi preparado usando métodos análogos ao Exem-

plo M1 acima. Veja Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

EXEMPLO N1: 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N-[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina.



Intermediário N1(i): 3-[[[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butila.

A uma solução de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol- 5(1H)-carboxilato de *terc*-butila (3,00 g, 11,6 mmol) e 4-cloro-5-flúor-2-(metoximetil)pirimidina (2,06 g, 11,6 mmol) em DMSO (8 mL) foi adicionado di-idrogenofosfato de potássio (1,58 g, 2,3 mmol) seguido por H₃PO₄ (0,29 g, 2,3 mmol). A reação foi colocada em um banho de óleo a 90°C e aquecida durante 20 h. A reação bruta foi resfriada para a temperatura ambiente em seguida vertida em NaHCO₃ gelado (60 mL) e extraída com EtO-Ac (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura em seguida secos (MgSO₄), filtrados e concentrados. O sólido bruto foi triturado com EtOAc para fornecer o composto título N1(i) como um sólido branco (3,2 g, 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,59 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 4,29 - 4,44 (m, 2 H), 4,45 - 4,64 (m, 2 H), 8,32 (d, *J* = 3,20 Hz, 1 H), 10,25 (br. s., 1 H), 12,24 (br. s., 1 H). Espectro de massa: Calculado para C₁₈H₂₅FN₆O₃ (M+H): 393. Encontrado: 393.

Intermediário N1(ii): 3-[[[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etila de 5-*terc*-butila.

Uma solução de N1(i) (2,90 g, 13,1 mmol) em THF (60 mL) e

DIPEA (2,39 g, 18,0 mmol) foi resfriada em um banho de gelo em seguida etilcloroformiato (0,89 g, 8,1 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 5 h, em seguida extinta com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (50 mL) em seguida secos (MgSO_4), filtrados e concentrados para fornecer o composto título N1(ii) como uma espuma amarela (3,3 g, 96%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_5$ (M+H): 465. Encontrado: 465.

Intermediário N1(iii): cloreto de 3-[[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carbonila.

A uma solução de N1(ii) (3,40 g, 7,3 mmol) em dioxano (10 mL) foi adicionado HCl (20 mL, 4 M em dioxano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h em seguida concentrada e seca sob vácuo. O sal de HCl de 3-[[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-5,6-di-idropirroló[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etila foi absorvido em CH_2Cl_2 (150 mL). DIPEA (4,26 g, 5,1 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo seco/acetona. Trifosgene (1,52 g, 32,9 μmol) foi adicionado gota a gota em uma solução de CH_2Cl_2 (50 mL). A reação resfriada foi extinta com água (100 mL) e aquecida para a TA em seguida extraída com CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4), filtrados e concentrados. O material bruto foi triturado com éter para fornecer o composto título N1(iii) como um sólido branco (1,55 g, 50%). Espectro de massa: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FCIN}_6\text{O}_4$ (M+H): 427. Encontrado 427.

Exemplo N1: 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N-[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina.

A um tubo selado foi adicionado N1(iii) (420 mg, 0,98 mmol) em uma solução de THF (10 mL) seguido por DIPEA (445 mg, 3,4 mmol) e (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazina (209 mg, 0,98 mmol). A reação foi colocada em um

banho de óleo a 85°C e aquecida durante 16 h. A reação bruta foi concentrada, em seguida absorvida em MeOH (5 mL) e Et₃N (5 mL) em seguida agitada durante uma adição de 16 h. A reação bruta foi concentrada, em seguida absorvida em DCM (10 mL) e NaHCO₃ (sat) (20 mL) e o sólido foi
5 filtrado, enxaguado em CH₂Cl₂ (10 mL) e água (10 mL) e seco para fornecer o composto título N1 como um sólido branco (245 mg, 47%). Veja a Tabela 1 abaixo para dados de RMN.

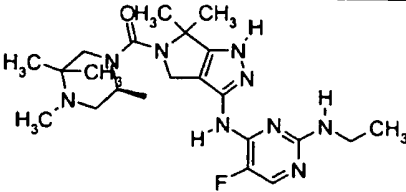
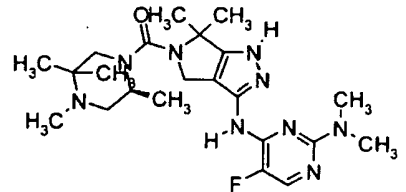
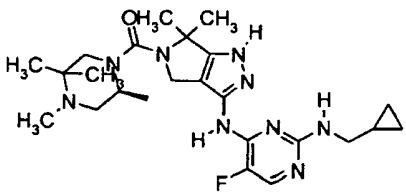
EXEMPLOS N2 e N3:

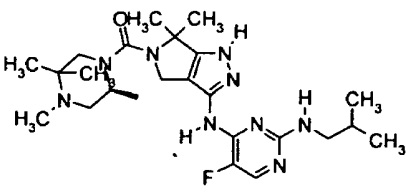
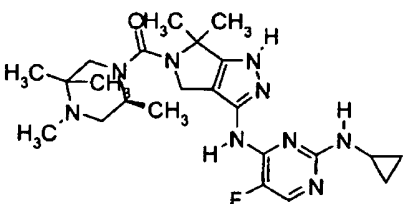
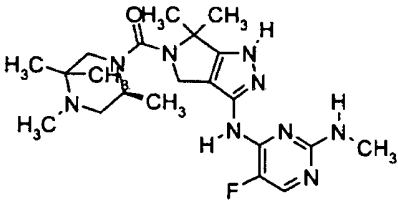
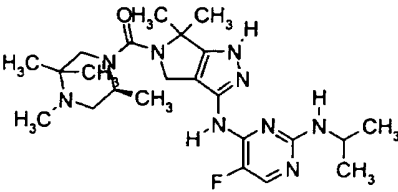
Exemplos N2 e N3 foram preparados usando métodos análogos
10 ao Exemplo N1 acima, exceto E5(xi)-Isômeros A e B, respectivamente, foram substituídos no lugar de (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazina. Veja a Tabela 1 abaixo para nomes e dados de RMN.

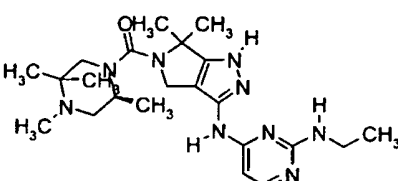
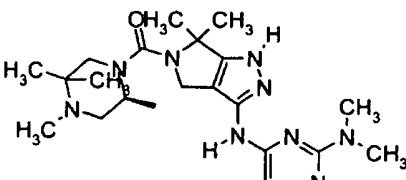
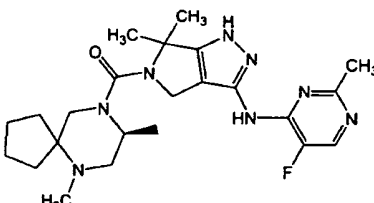
A seguinte Tabela 1 descreve também Ki app, estrutura, nomenclatura, e dados de RMN de outras modalidades da invenção. A menos que
15 de outra maneira mencionado, os compostos na Tabela 1 foram sintetizados partindo de materiais comercialmente disponíveis ou por métodos conhecidos usando modificações de rota dos exemplos descritos acima.

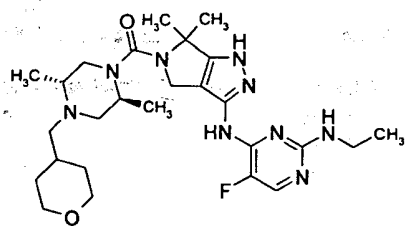
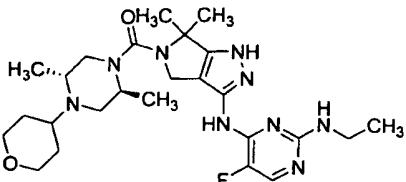
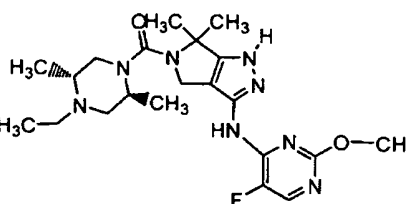
Tabela 1

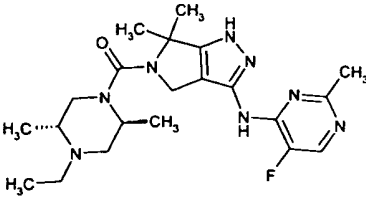
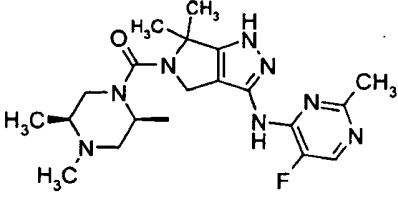
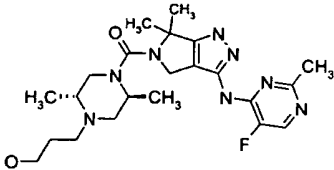
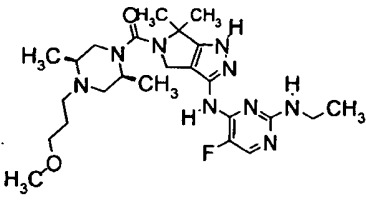
Ao mesmo tempo que a invenção foi ilustrada por referência às
20 modalidades específicas, aqueles versados na técnica reconhecerão que variações e modificações podem ser feitas através de experimentação de rota e prática da invenção. Desse modo, a invenção não é pretendida ser limitada pela descrição precedente, porém ser definida pelas reivindicações anexas e seus equivalentes. A descrição detalhada precedente e exemplos
25 foram fornecidos para clareza de entendimento apenas.

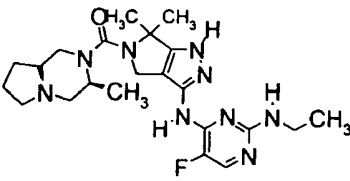
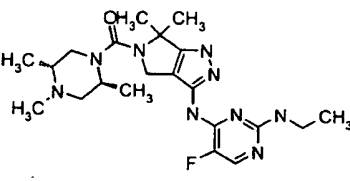
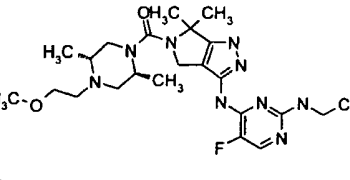
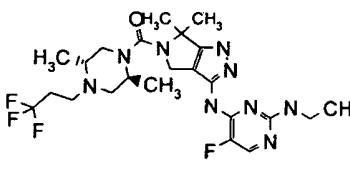
Ex. nº	Ki app (nM)	Estrutura Nome IUPAC	¹ HRMN	MS (m/z)
A1	2,69	 N4-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il)-N2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6 mistura de rotâmetros) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,98-1,07 (m, 6 H), 1,08-1,20 (m, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,14- 2,29 (m, 1 H), 2,52- 2,64 (m, 2 H), 2,77-2,94 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 4,32-4,53 (m, 2 H), 6,49 (br. s., 0,6 H), 7,09 (br. s., 0,4 H), 7,67-8,11 (m, 1 H), 9,42 (br. s., 0,6 H), 10,14 (br. s., 0,4 H), 12,28 (br. s., 0,6 H), 12,44 (br. s., 0,4 H).	442
A2	8,75	 N4-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il)-5-fluor-N,N2-dimetilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6 mistura de rotâmetros) δ ppm 0,92 (s, 3 H), 0,96-1,08 (m, 6 H), 1,55 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,11- 2,24 (m, 1 H), 2,53- 2,60 (m, 2 H), 2,71- 2,84 (m, 1 H), 3,03 (s, 6 H), 3,16- 3,28 (m, 1 H), 4,15-4,60 (m, 2 H), 7,84- 8,13 (m, 1 H), 9,40 (br. s., 0,4 H), 9,88 (br. s., 0,6 H), 12,11 (br. s., 0,6 H), 12,36 (br. s., 0,4 H).	460
A3	17,9	 N2-(ciclopropilmetil)-N4-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il)-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,18 (m, 2 H), 0,35- 0,51 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H), 0,96- 1,08 (m, 7 H), 1,56 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13-2,25 (m, 1 H), 2,51- 2,63 (m, 3 H), 2,84 (d, J=11,9Hz, 1 H), 3,00-3,19 (m, 2 H), 4,33- 4,53 (m, 2 H), 6,35- 7,53 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 12,51 (br. s., 1 H).	486

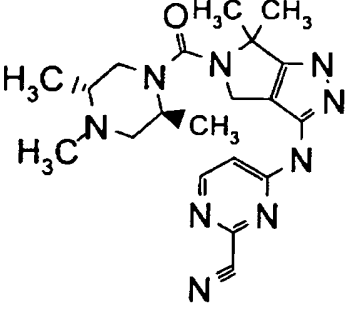
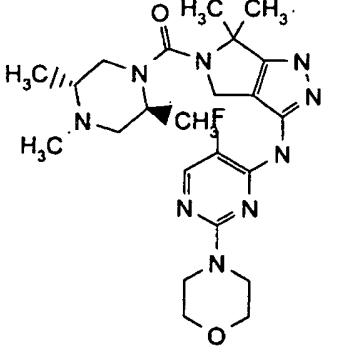
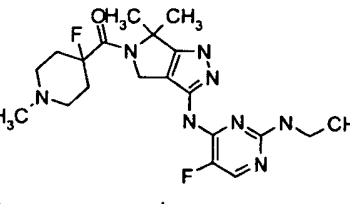
A4	37,6	 N4-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor-N²-isobutylpirimidina-2,4-diamina acetate salt	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,85- 0,94 (m, 9 H), 1,02 (s, 3 H), 1,04 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,62-1,69 (m, 3 H), 1,71- 1,87 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13- 2,24 (m, 1 H), 2,52- 2,62 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,92- 3,15 (m, 2 H), 4,27- 4,59 (m, 2 H), 7,03 (br. s., 1 H), 7,83- 8,01 (m, 1 H), 10,05 (br. s., 1 H).	488
A5	3,95	 N2-ciclopropil-N4-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆ mistura de rotâmeros) δ ppm 0,32- 0,49 (m, 2 H), 0,54- 0,75 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H), 0,97-1,12 (m, 6 H), 1,54 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,12- 2,25 (m, 1 H), 2,53- 2,68 (m, 3 H), 2,76- 2,90 (m, 1 H), 3,20- 3,32 (m, 1 H), 4,15- 4,63 (m, 2 H), 6,81 (br. s., 0,3 H), 7,37 (br. s., 0,7 H), 7,82- 8,11 (m, 1 H), 9,47 (br. s., 0,3 H), 10,26 (br. s., 0,7 H), 12,29 (br. s., 0,3 H), 12,45 (br. s., 0,7 H).	472
A6	10,8	 N⁴-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor-N²-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆ mistura de rotâmeros) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,97-1,10 (m, 6 H), 1,54 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13- 2,26 (m, 1 H), 2,51- 2,61 (m, 2 H), 2,64- 2,93 (m, 4 H), 3,16- 3,32 (m, 1 H), 4,29- 4,60 (m, 2 H), 6,55 (br. s., 0,3 H), 7,07 (br. s., 0,7 H), 7,76- 8,12 (m, 1 H), 9,46 (br. s., 0,3 H), 10,15 (br. s., 0,7 H), 12,29 (br. s., 0,3 H), 12,43 (br. s., 0,7 H).	446
A7	3,81	 N4-(6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor-N²-isopropilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆ mistura de rotâmeros) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 1,00-1,08 (m, 6 H), 1,10- 1,16 (m, 6 H), 1,54 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H).	474

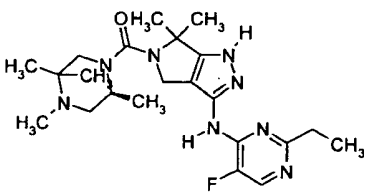
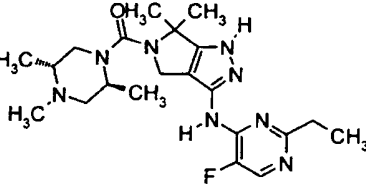
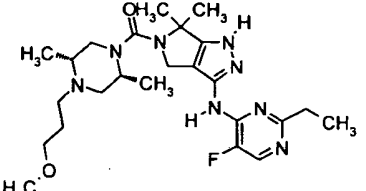
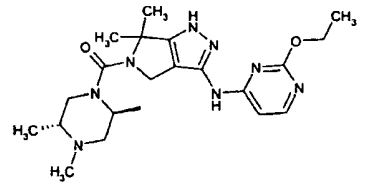
		N⁴-(6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor-N²-isopropilpirimidina-2,4-diamina	H) 2,14- 2,26 (m, 1 H) 2,51- 2,62 (m, 2 H) 2,78- 2,95 (m, 1 H) 3,36- 3,45 (m, 1 H) 3,90 (s, 1 H) 4,28- 4,60 (m, 2 H) 6,26 (br. s., 0,3 H), 7,05 (br. s., 0,7 H), 7,76- 8,11 (m, 1 H), 9,42 (br. s., 0,3 H), 10,19 (br. s., 0,7 H), 12,29 (br. s., 0,3 H), 12,50 (br. s., 0,7 H).	
A8	3,39	 N⁴-(6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etilpirimidina-2,4-diamina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d6 mistura de rotâmeros) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,99-1,06 (m, 6 H), 1,08-1,18 (m, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,13- 2,24 (m, 1 H), 2,52- 2,58 (m, 2 H), 2,84 (m, 1 H), 3,22- 3,30 (m, 2 H), 3,37-3,41 (m, 1 H), 4,30- 4,55 (m, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 6,31 (br. s., 0,4 H), 7,10 (br. s., 0,6 H), 7,67- 7,98 (m, 1 H), 9,29 (br. s., 0,4 H), 9,84 (br. s., 0,6 H), 12,13 (br. s., 0,4 H), 12,47 (br. s., 0,6 H).	442
A9	9,73	 N⁴-(6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il]carbonil]-1,4 5,6-tetra-hidropirrol-3,4-c]pirazol-3-il)-N,N²-dimetilpirimidina-2,4-diamina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d6 mistura de rotâmeros) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,96-1,04 (m, 6 H), 1,56 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,12- 2,23 (m, 1 H), 2,52- 2,59 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 3,06 (s, 6 H), 3,18- 3,29 (m, 1 H), 4,30- 4,53 (m, 2 H), 5,97 (br. s., 0,5 H), 6,38 (br. s., 0,5 H), 7,78- 8,03 (m, 1 H), 9,24 (br. s., 0,5 H), 9,65 (br. s., 0,5 H), 12,03-12,26 (m, 1 H).	442
A10	1,01	 5-[[[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-il]carbonil]-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3,4-c]pirazol-3-	¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ ppm 0,94-1,12 (5 H, m), 1,43 (3 H, m), 1,57 (3 H, s), 1,68 (3 H, s), 1,90 (3 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,45 (3 H, s), 2,66 (1 H, m), 2,81 (1 H, m), 4,60 (2 H, m), 8,22 (1 H, s), 10,10(1 H, s).	457

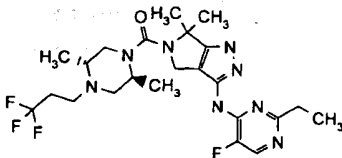
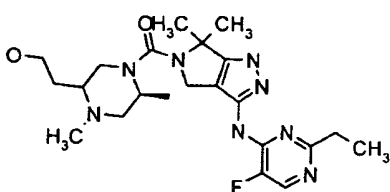
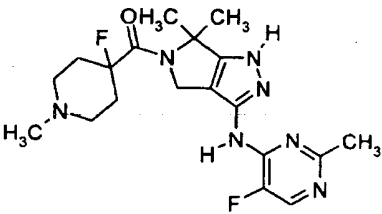
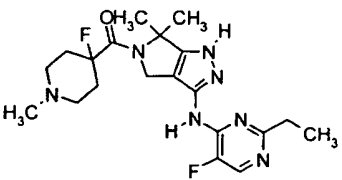
		amina		
A11	<10	 N^4-(5-(((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonyl)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DM-SO- d_6) δ 0,91 -1,05 (m, 6 H) 1,05-1,28 (m, 6 H) 1,47 -1,61 (m, 4 H) 1,61 -1,78 (m, 5 H) 1,90 (s, 3 H) 2,43 (br. s., 2 H) 2,69 -2,94 (m, 2H) 3,01 - 3,16 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 3 H) 3,74 - 3,93 (m, 2 H) 4,39 - 4,58 (m, 2 H) 7,95 (br. s., 1 H) 10,06 (br. s., 1 H), 12,29 (br. s., 1 H)	530
A12	<10	 N^4-(5-(((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonyl)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DM-SO- d_6) δ 0,92 -1,06 (m, 6 H) 1,06 -1,17 (m, 3 H) 1,37-1,50 (m, 1 H) 1,53 (br. s., 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,61 (br. s., 1 H) 1,65 (s, 3 H) 2,03 -2,23 (m, 1 H) 2,68 -2,80 (m, 2 H) 2,80 -2,99 (m, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 2 H) 3,16 -3,31 (m, 6 H) 3,81 - 3,97 (m, 2 H) 4,38 -4,55 (m, 1 H) 7,95 (d, $J=3,01$ Hz, 1 H)	516
AA1	22,9	5-(((2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonyl)-N-(5-fluor-2-metoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DM-SO- d_6) δ ppm 0,98 (6 H, s), 1,58 (3 H, s), 1,67 (3 H, s), 1,90 (3 H, s), 2,77 (2 H, bm), 3,05 (2 H, bm), 3,32 (8 H, s), 3,82 (3 H, s), 4,59-4,73 (2 H, m), 8,13 (1 H, s), 10,19 (1 H, s), 11,95 (1 H, s).	447
AA2	18,9	 5-(((2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonyl)-N-(5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DM-SO- d_6) δ ppm 0,98 (8 H, d, $J=4,04$ Hz), 1,59 (3 H, s), 1,68 (3 H, s), 1,91 (1 H, s), 2,38 (2 H, s), 2,47 (3 H, s), 2,74 (1 H, s), 3,05 (2 H, s), 3,32 (18 H, s), 4,70 (2 H, s), 8,21 (1 H, s).	431

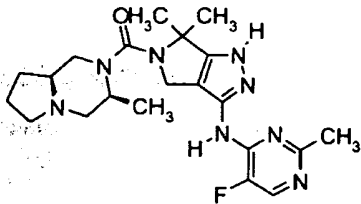
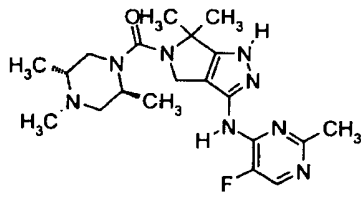
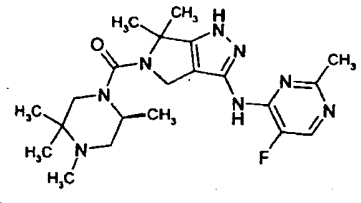
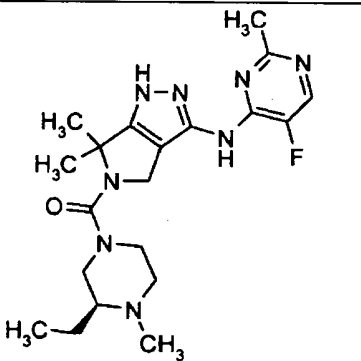
AA3	14,8	 5-[[[(2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-N-(5-flúor-2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,91- 0,99 (10 H, m), 1,58 (3 H,s), 1,68 (3H, s), 1,90 (3 H,s), 1,93(1 H, d, J=10,86 Hz), 2,26- 2,30 (3 H, m), 2,31-2,40 (3 H, m), 2,43 (3 H, s), 2,66- 2,78 (2 H, m), 3,04 (2 H, d, J=8,34 Hz), 4,63-4,74 (2 H, m).	445
AA4	147	 2(S),5(S)-[[dimetil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil]-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 1,09 (d, J=8 Hz, 3 H), 1,33 (d, J=8 Hz, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 2,21 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,45 (m, 1 H), 2,57 (s, 3H), 2,66-2,69 (m, 1 H), 2,92-2,98 (m, 1 H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,60 (d, J=16 Hz, 1 H), 4,69 (d, J=16 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1H)	417
AA5	29,1	 [3-(5-flúor-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-di-idro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-il]-[4-(3-hidróxi-propil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-metanona	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 1,13 (d, J=8 Hz, 3 H), 1,21 (d, J=8 Hz, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 1,81 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,71 (m, 2 H), 2,76 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,19 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 8,11 (s, 1H)	461
B1	5,09	 Sal de acetato de N²-etil-5-flúor-N⁴-(5-[[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il]pirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,93-1,01 (m, 6 H), 1,11 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,58-1,63 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,85- 1,96 (m, 2 H), 2,13-2,26 (m, 1 H), 2,32- 2,43 (m, 2 H), 2,60-2,72 (m, 1 H), 2,73- 2,81 (m, 1 H), 2,98-3,14 (m, 2 H), 3,22- 3,28 (m, 2 H), 3,29-3,37 (m, 4 H), 4,40-4,55 (m, 2 H), 6,94 (br. s., 1 H), 7,65- 8,09 (m, 1 H), 10,09 (br. s., 1 H), 12,33 (br. s., 1 H).	504

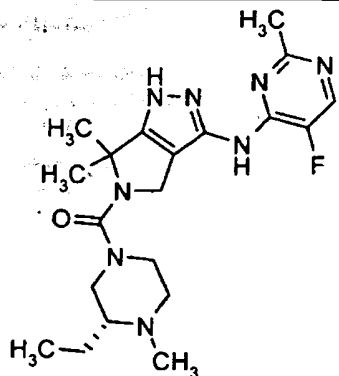
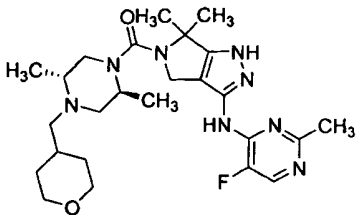
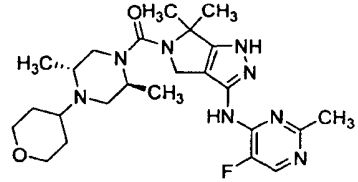
B2	24,5	 N⁴-(6,6-dimetil-5-[[[(3S,8aS)-3-metilhexa-hidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆ mistura de rotâmeros) δ ppm 1,02-1,16 (m, 3 H), 1,21 (m, 3 H), 1,30 (m, 1 H), 1,58 (m, 6 H), 1,67-1,89 (m, 3 H), 1,87-2,03 (m, 1 H), 2,11- 2,27 (m, 1 H), 2,63- 2,85 (m, 2 H), 2,85- 3,00 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,30- 3,44 (m, 2 H), 3,74- 3,98 (m, 1 H), 4,20- 4,56 (m, 2 H), 6,46 (br. s., 0,3 H), 7,12 (br. s, 0,7 H), 7,77- 8,11 (m, 1 H), 9,46 (br. s., 0,3 H), 10,18 (br. s., 0,7 H), 12,28 (br. s., 0,3 H), 12,42 (br. s., 0,7 H).	458
B3	2,03	 N⁴-(6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,93 (d, J=5,65 Hz, 3 H) 0,97 (d, J=6,03 Hz, 3 H) 1,12 (t, J=6,88 Hz, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,76- 1,88 (m, 1 H) 2,00- 2,10 (m, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 2,24-2,38 (m, 1 H) 2,69 (d, J=9,80 Hz, 1 H) 2,92- 3,16 (m, 2 H) 3,18- 3,31 (m, 2 H) 4,35- 4,60 (m, 2 H) 7,09 (br. s., 1 H) 7,96 (s, 1 H) 10,24 (br. s., 1 H) 12,47 (br. s., 1 H).	446,4
B4	13,5	 N²-etil-5-fluor-N⁴-(5-[[[(2S,5R)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,92-1,01 (m, 6 H), 1,11 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 1,98-2,09 (m, 1 H), 2,29- 2,48 (m, 3 H), 2,73-2,87 (m, 2 H), 2,97- 3,05 (m, 1 H), 3,09 (d, J=9,8 Hz, 1 H), 3,17-3,29 (m, 5 H), 3,40 (t, J=5,9 Hz, 2 H), 4,39- 4,57 (m, 2 H), 6,93 (br. s., 1 H), 7,95- 8,01 (m, 1 H), 10,08 (br. s., 1 H), 12,18 (br. s., 1 H).	490,4
B5	29,8	 N⁴-(6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) 0,91-1,05 (m, 6 H) 1,06-1,18 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,65 (s, 3 H) 1,89-2,04 (m, 1 H) 2,32- 2,48 (m, 6 H) 2,74- 2,90 (m, 2	528

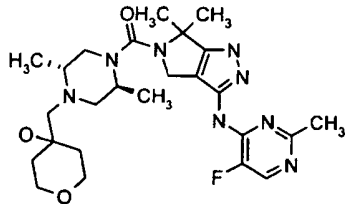
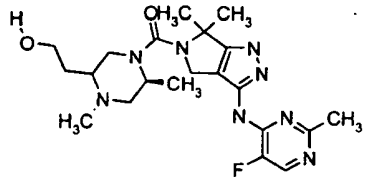
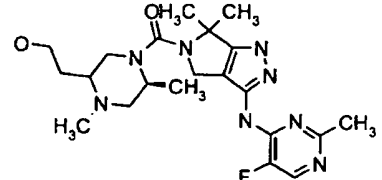
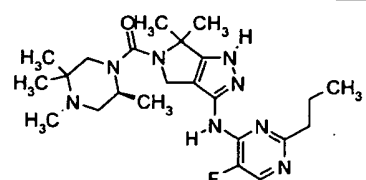
		N4-(5-(((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)carbonil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	H) 3,02- 3,15 (m, 2 H) 3,16- 3,28 (m, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 7,85- 8,00 (m, 1 H) 10,26 (bs, 1H).	
B6	2,43	 4-[(6,6-dimetil-5-(((2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)amino]pirimidina-2-carbonitrilo	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) 0,91-1,05 (m, 3 H) 1,14-1,29 (m, 6 H) 1,60 (s, 3 H) 1,69 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,27-2,42 (m, 1 H) 2,64- 2,78 (m, 1 H) 2,96-3,11 (m, 2 H) 3,16 (s, 1 H) 4,59- 4,72 (m, 2 H) 6,96 - 7,00 (m, 1H) 8,30- 8,40 (m, 1 H)	410
B7	20,1	 N-(5-fluor-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(((2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) 0,89-1,02 (m, 6 H) 1,59 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,78- 1,89 (m, 1 H) 1,95-2,08 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,23- 2,36 (m, 1 H) 2,64-2,76 (m, 1 H) 2,90- 3,05 (m, 2 H) 3,50-3,57 (m, 4 H) 3,57- 3,68 (m, 4 H) 4,30-4,41 (m, 1 H) 4,42-4,52 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 9,76 (bs, 1H) 12,22 (bs, 1H).	488
C1	33,4	 N²-etil-5-fluor-N⁴-{5-[(4-fluor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}pirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 1,11 (m, 3H), 1,66 (s, 6 H), 1,88-2,15 (m, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 2,59- 2,73 (m, 2 H), 3,12- 3,29 (m, 2 H), 4,65-4,85 (m, 2 H), 6,22 (br. s., 0,2 H), 7,09 (br. s., 0,8 H), 7,97 (s, 1 H), 9,57 (br. s., 0,2 H), 10,34 (br. s., 0,8 H), 12,35 (br. s., 0,2 H), 12,54 (br. s., 0,8 H).	435

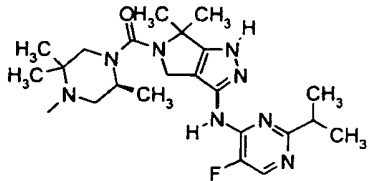
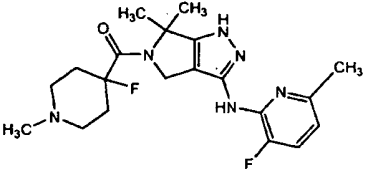
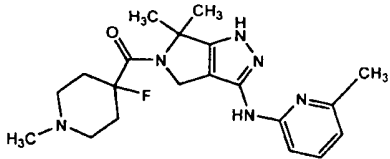
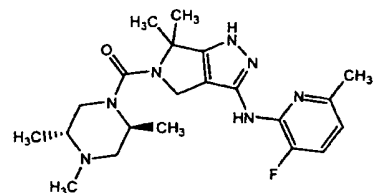
D1	5,43	 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6 mistura de isomers) δ ppm 0,90 (br. s., 3 H), 0,96 (br. s., 3 H), 1,06 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,22 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13-2,25 (m, 1 H), 2,53- 2,66 (m, 2 H), 2,66- 2,78 (m, 2 H), 2,77- 2,91 (m, 1 H), 3,37- 3,51 (m, 1 H), 4,37-4,86 (m, 2 H), 8,11- 8,43 (m, 1 H), 9,99 (br. s., 0,6 H), 10,20 (br. s., 0,4 H), 11,96 (br. s., 0,4 H), 12,40 (br. s., 0,6 H).	445
E1	10,5	 Sal de acetato de N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,85-0,99 (m, 6 H), 1,20-1,31 (m, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,73-1,88 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 1,96- 2,07 (m, 1 H), 2,10- 2,18 (m, 3 H), 2,25- 2,39 (m, 1 H), 2,64- 2,82 (m, 3 H), 2,89-3,06 (m, 3 H), 4,53- 4,91 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H).	431
E2	1,64	 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,86- 0,92 (m, 1 H), 0,92- 0,99 (m, 6 H), 1,18-1,30 (m, 3 H), 1,55-1,65 (m, 5 H), 1,68 (s, 3 H), 1,83- 1,98 (m, 1 H), 2,10-2,26 (m, 1 H), 2,30- 2,44 (m, 2 H), 2,62-2,83 (m, 4 H), 2,95- 3,12 (m, 2 H), 3,19-3,25 (m, 3 H), 3,27- 3,33 (m, 1 H), 4,47-4,98 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 11,71-12,69 (m, 1 H).	489
E3	13,1	 N-(2-etoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol-3-il]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,96 (dd, J=11,75, 5,94 Hz, 6 H), 1,31 (q, J=6,74 Hz, 3 H), 1,55- 1,61 (m, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,10- 2,14 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,33 (t, J=10,61 Hz, 1 H), 2,67- 2,74 (m, 1 H), 2,95- 3,04 (m, 2 H),	429

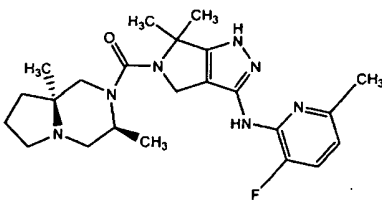
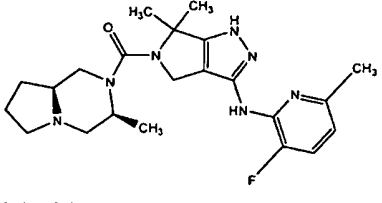
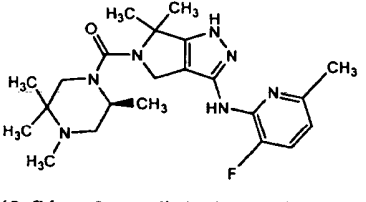
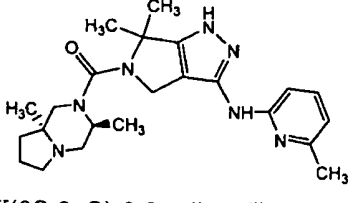
			3,30 (s, 1 H), 3,35 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 4,25-4,36 (m, 2 H), 4,61- 4,71 (m, 2 H), 8,03 (d, J=5,56 Hz, 1 H).	
E4	31,5	 5-(((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)carbonil)-N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) 0,93-1,04 (m, 6 H) 1,20-1,29 (m, 3 H) 1,59 (s, 3 1-1) 1,69 (s, 3 H) 1,91-2,02 (m, 1 H) 2,35-2,48 (m, 3 H) 2,70- 2,78 (m, 1 H) 2,78- 2,91 (m, 2 H) 2,99- 3,12 (m, 1 H) 3,15- 3,23 (m, 4 H) 4,06-4,18 (m, 2 H) 4,64- 4,79 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H).	513
E5	<10	 2-((5S)-4-([3-((2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il)carbonil)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,93 (d, v=6,03 Hz, 3 H), 1,25 (t, J=7,63 Hz, 3 H), 1,37 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,64 -1,77 (m, 4 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,66 - 2,86 (m, 3 H), 2,93 - 3,14 (m, 2 H), 3,37 - 3,51 (m, 2 H), 4,58 - 4,87 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 12,41 (br. s., 1 H).	461
F1	39,9	 5-(((4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil)-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ 1,67 (s, 6 H) 1,88 (s, 3 H) 1,96- 1,98 (m, 2 H) 2,06- 2,18 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,62-2,73 (m, 2 H) 3,17- 3,19 (m, 4 H) 4,98-4,99 (m, 2 H) 8,19-8,21 (m, 1 H).	406
G1	25,4	 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-(((4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ 1,15-1,27 (m, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 1,75 (s, 1 H) 1,87- 2,01 (m, 2 H) 2,02- 2,15 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,61- 2,75 (m, 4 H) 3,16 (s, 2 H) 4,91- 5,01 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H).	420

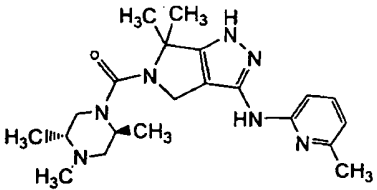
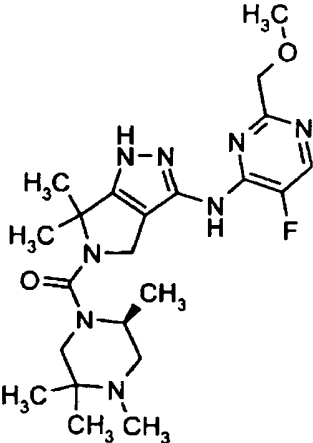
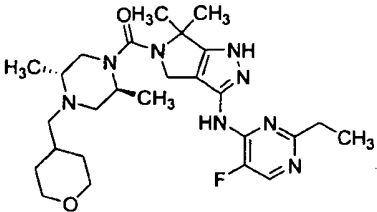
H1	39,8	 N-(5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5- {{{(3S,8aS)-3-metilhexa-hidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il}carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ 1,11-1,23 (m, 3 H) 1,24- 1,38 (m, 1 H) 1,54 (s, 3 H) 1,61 (s, 3 H) 1,66-1,82 (m, 3 H) 1,90(s, 3 H) 1,91-2,00 (m, 1 H) 2,14-2,24 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,70- 2,84 (m, 2 H) 2,86- 3,00 (m, 1 H) 3,78- 3,93 (m, 1 H) 4,42- 4,55 (m, 1 H) 4,58- 4,72 (m, 1 H) 8,16- 8,22 (m, 1 H), 10,1 (bs, 1H).	429
H2	18,1	 N-(5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5- {{{(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il}carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ 0,89-0,99 (m, 6 H) 1,55 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,73- 1,85 (m, 1 H) 1,89 (s, 1 H) 1,97-2,09 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,25- 2,39 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,63- 2,76 (m, 1 H) 2,92- 3,06 (m, 2 H) 4,63- 4,78 (m, 2 H) 8,17- 8,23 (m, 1 H) 10,21 (s, 1 H).	417
H3	7,21	 N-(5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5- {{{(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il}carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,91 (3 H, s), 0,95- 1,02 (3 H, m), 1,06 (3 H, d, J=6,06 Hz), 1,57 (2 H, s), 1,68 (2 H, s), 1,91 (3 H, s), 2,09 (2 H, s), 2,20 (1 H, s), 2,45 (2 H, s), 2,61 (1 H, s), 2,81 (1 H, s), 3,33 (9 H, s), 4,60 (1 H, d, J=7,58 Hz), 8,22 (1 H, s).	
H4	86	 5- {{{(3S)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il}carbonil)-N-(5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO- d ₆ δ ppm 0,81 (t, J=7,45 Hz, 3 H), 1,37 (dt, J=14,46, 7,29 Hz, 1 H), 1,55 (td, J=7,14, 2,65 Hz, 1 H), 1,57- 1,65 (m, 7 H), 1,86-1,94 (m, 1 H), 2,08-2,14 (m, 1 H), 2,16 (s, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,66-2,74 (m, 1 H), 2,76- 2,83 (m, 1 H), 3,21- 3,28 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 8,20 (s, 1 H)	417

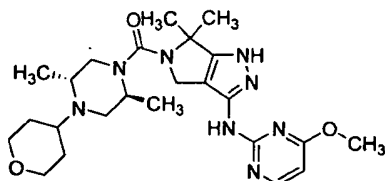
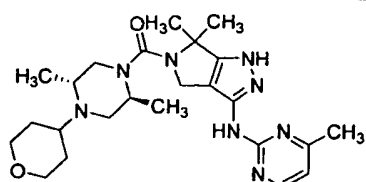
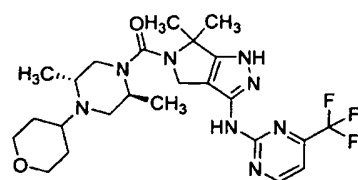
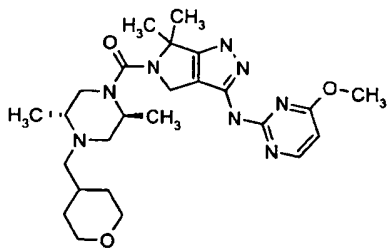
		il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina		
H5	50,8	 5-(((3R)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il)carbonil)-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,80 (t, J=7,45 Hz, 3 H), 1,37 (dt, J=14,40, 7,20 Hz, 1 H), 1,56 (dd, J=14,15, 7,58 Hz, 1 H), 1,62 (s, 6 H), 1,87-1,93 (m, 4 H), 2,08-2,14 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,54 (d, J=10,36 Hz, 1 H), 2,71 (d, J=11,37 Hz, 1 H), 3,25 (t, J=14,02 Hz, 2 H), 3,33 (s, 4 H), 4,61 (s, 2 H), 8,21 (d, J=3,28 Hz, 1 H)	417
H6	14,9	 5-(((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il)carbonil)-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ 0,91 -1,01 (m, 6 H) 1,01 -1,20 (m, 3 H) 1,50 (br. s., 1 H) 1,54-1,62 (m, 4H) 1,68(s, 6 H) 1,80 -1,89 (m, 2 H) 2,46 (s, 4 H) 2,53 - 2,55 (m, 1 H) 2,76 - 2,90 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,75 - 3,90 (m, 2 H) 4,62 - 4,78 (m, 2 H) 8,21 (d, J=3,39 Hz, 1 H) 10,12 (br. s., 1H) 12,19 (br. s., 1 H)	501
H7	22,0	 5-(((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)carbonil)-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ 0,92 -1,10 (m, 6 H) 1,13-1,25 (m, 1 H) 1,50-1,62 (m, 4 H) 1,68 (s, 3 H) 2,09 (br. s., 2 H) 2,47 (br. s., 3 H) 2,53 - 2,57 (m, 2 H) 2,65 - 2,95 (m, 4 H) 3,00 - 3,17 (m, 4 H) 3,80 - 3,96 (m, 2 H) 4,63 - 4,77 (m, 2 H) 8,20 (br. s., 1 H) 10,12 (br.s., 1 H)	487

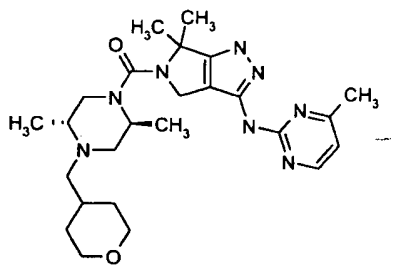
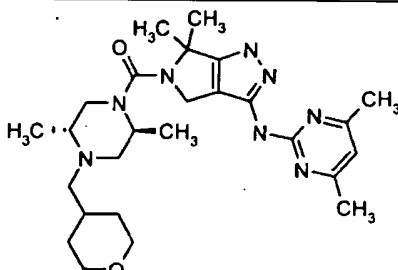
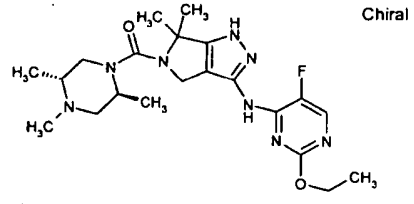
H8	157	 4-(((2R,5S)-4-((3-((5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol-3,4-c)pirazol-5(1H)-il)carbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetra-hidro-2H-piran-4-ol	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,95 (d, J=5,27 Hz, 3 H), 1,00 (d, J=6,03 Hz, 3 H), 1,23 - 1,45 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 5 H), 1,68 (s, 3 H), 2,01 - 2,17 (m, 2 H), 2,32 - 2,61 (m, 6 H), 2,94 - 3,18 (m, 2 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 3,49 - 3,69 (m, 4 H), 4,09 (br. s., 1 H), 4,67 (s, 2 H), 8,21 (d, J=3,58 Hz, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 12,20 (br.s., 1 H).	517
H9	58,2	 2-((5S)-4-((3-((5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol-3,4-c)pirazol-5(1H)-il)carbonil)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,93 (d, J=6,03 Hz, 3 H), 1,35 - 1,50 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,64 - 1,76 (m, 4 H), 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,41 - 2,49 (m, 3 H), 2,71 (dd, J=11,11,2,26 Hz, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,03 - 3,11 (m, 1 H), 3,36 - 3,49 (m, 2 H), 4,56 - 4,85 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 10,16 (br.s., 1 H).	447
H10	180	 2-((5S)-4-((3-((5-fluor-2-metilpirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol-3,4-c)pirazol-5(1H)-il)carbonil)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 1,16 (d, J=6,40 Hz, 3 H), 1,38 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 1,93-2,04 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,53 - 2,62 (m, 1 H), 2,74 - 2,91 (m, 1 H), 2,99 - 3,14 (m, J=12,53, 2,17 Hz, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,61 - 3,81 (m, 1 H), 4,36 - 4,80 (m, 2 H), 8,21 (d, J=3,77Hz, 1 H), 10,09 (s, 1 H)	447
I1	1,73	 N-(5-fluor-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-metilpiperazin-1-il)carbonil	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ 0,90 (s, 3 H) 0,93- 0,94 (m, 2H) 0,97 (s, 3 H) 1,05- 1,07 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,63 (s, 3 H) 1,73-1,78 (m, 2H) 1,90 (s, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 2,54-2,63 (m, 3 H) 2,65-2,72 (m, 2 H) 2,74- 2,90 (m, 2	459

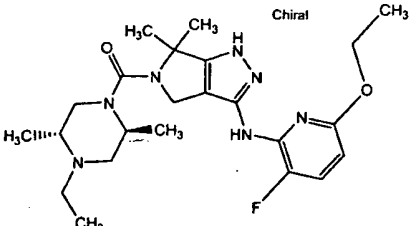
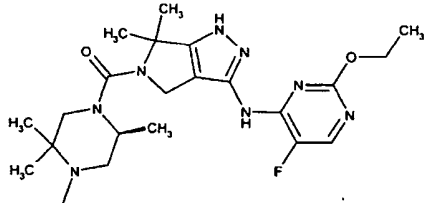
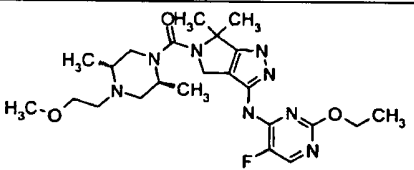
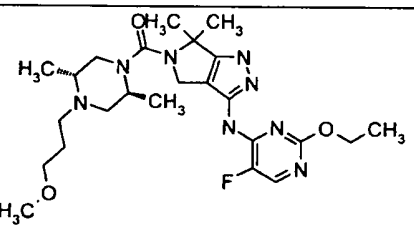
		tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	H) 4,53-4,66 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H).	
I2	3,67	 N-(5-fluor-2-isopropilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-(((2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ 1,03-1,05 (m, 3 H) 1,21-1,22 (m, 3 H) 1,23-1,24 (m, 6H) 1,27-1,28 (m, 3H), 1,32-1,34 (m, 3H) 1,58- 1,62 (m, 3 H) 1,69-1,70 (m, 3 H) 2,63- 2,75 (m, 4 H) 2,98-3,03 (m, 1 H) 3,17- 3,18 (m, 2 H) 4,49-4,53 (m, 1 H) 4,69- 4,81 (m, 1 H) 8,28-8,32 (m, 1 H) 10,10 (s, 1 H)	459
J1	21,2	 5-[(4-fluor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-(3-fluor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO-d6): δ ppm 1,23 (s, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 1,92- 2,18 (m, 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,64-2,76 (m, 2 H) 4,95 (d, J=4,03 Hz, 2 H) 6,61 (d, J=6,55 Hz, 1 H) 7,34- 7,47 (m, 1 H) 9,31 (br, 1 H) 11,65 (br, 1 H)	405
J2	59,9	 5-[(4-fluor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-N-(6-metilpiridin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (MEOD, 400 MHz): δ ppm 1,77 (6H, s), 2,11-2,21 (2H, m), 2,25-2,42 (2H, m), 2,44 (3H, s) 2,52 (3H, s) 2,62-2,73 (m, 2H) 3,03-3,08 (2H, m), 4,99 (2H, d, J = 4,5 Hz), 6,6 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,42-7,51 (1H, m).	387
J3	2,63	 N-(3-fluor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-(((2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO-d6): δ ppm 0,90-0,97 (m, 6 H) 1,57 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,80 (t, J=10,70Hz, 1 H) 1,96-2,08 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,28-2,36 (m, 1 H) 2,40 (s, 3H) 2,65- 2,75 (m, 1 H) 2,92-3,06 (m, 2 H) 4,61- 4,78 (m, 2 H) 6,58-6,70 (m, 1 H) 7,33-7,49 (m, 1 H) 9,36 (br, 1 H) 11,83 (br, 1 H)	416

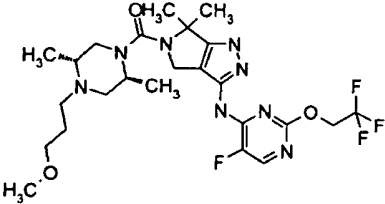
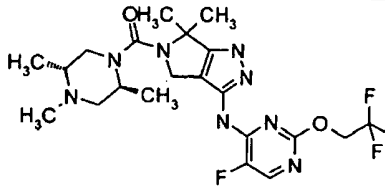
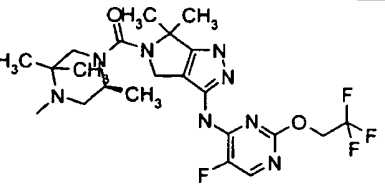
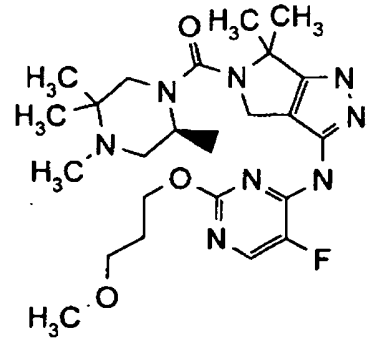
J4	8,64	 5-[[[(3S,8aS)-3,8a-dimetilhexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-N-(3-fluor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DM-SO-d6): δ ppm 0,86 (s, 3 H) 1,07 (d, J=6,55 Hz, 3 H) 1,39-1,51 (m, 2 H) 1,53 (s, 3 H) 1,60-1,76 (m, 5 H) 2,33- 2,45 (m, 4 H) 2,57-2,69 (m, 2 H) 2,71- 2,78 (m, 1 H) 3,02-3,14 (m, 2 H) 3,80- 3,90 (m, 1 H) 4,40 (d, J=12,59 Hz, 1 H) 4,68 (d, J=12,59 Hz, 1 H) 6,62 (dd, J=8,06, 2,52 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J=11,33, 8,06 Hz, 1 H) 9,27 (br, 1 H) 11,85 (br, 1 H).	
J5	6,43	 N-(3-fluor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-[[[(3S,8aS)-3-metilhexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) 5 ppm 1,19 (d, J=6,80 Hz, 3 H) 1,22-1,35 (m, 1 H) 1,53-1,84 (m, 11 H) 2,19(dd, J=10,32, 3,53 Hz, 1 H) 2,57- 2,82 (m, 3 H) 2,88- 2,96 (m, 1 H) 3,79- 3,90 (m, J=6,55 Hz, 1 H) 4,46 (d, J=12,84 Hz, 1 H) 4,63 (d, J=12,84 Hz, 1 H) 6,61 (dd, J=8,31, 2,64 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J=10,83, 8,31 Hz, 1 H) 9,25 (br, 1 H) 11,73 (br, 1 H)	428
J6	1,17	 N-(3-fluor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,90 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,05 (d, J=6,29 Hz, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,15- 2,25 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,53- 2,62 (m, 2 H) 2,74- 2,84 (m, 1 H) 3,36- 3,45 (m, 1 H) 4,51- 4,66 (m, 2 H) 6,62 (dd, J=7,81, 2,27 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=10,95, 7,81 Hz, 1 H) 9,30 (br, 1 H) 11,86 (br, 1 H).	430
J7	111	 5-[[[(3S,8aS)-3,8a-dimetilhexa-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-N-(3-fluor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,12-1,22 (m, 6 H) 1,62-1,85 (m, 8 H) 1,86-1,99 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,53- 2,66 (m, 1 H) 2,70-2,82 (m, 1 H) 3,02- 3,12 (m, 1 H) 3,13- 3,31 (m, 3 H) 3,97- 4,10 (m, 1 H)	424

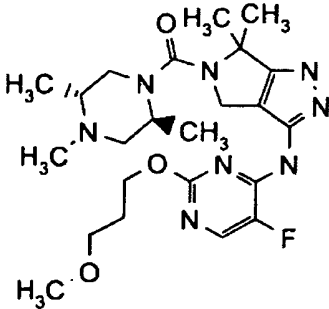
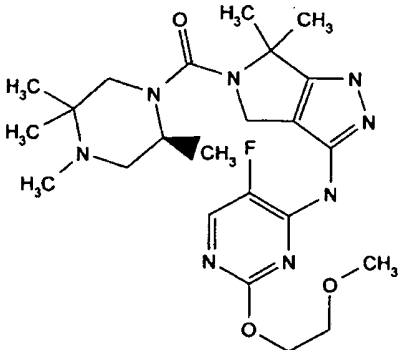
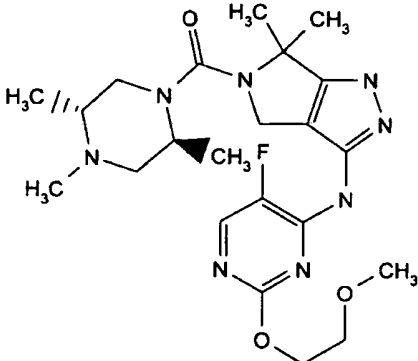
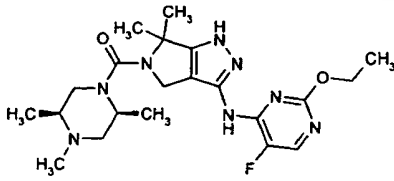
		il]carbonil]-6,6-dimetil-N-(6-metilpiridin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	4,37 (d, J=12,09 Hz, 1 H) 4,53 (d, J=12,09 Hz, 1 H) 6,58 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,30 Hz, 1 H) 7,44-7,48 (m, 1 H)	
J8	32	 6,6-dimetil-N-(6-metilpiridin-2-il)-5- {[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1- il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4- c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,04 (d, J=6,04 Hz, 3 H) 1,08 (d, J=6,29 Hz, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,81 (s, 3 H) 2,19- 2,34 (m, 4 H) 2,49 (s, 3 H) 2,60-2,71 (m, 1 H) 2,81 (dd, J=11,46, 2,90 Hz, 1 H) 2,91- 2,99 (m, 2 H) 3,22-3,31 (m, 1 H) 4,48 (d, J=13,09 Hz, 1 H) 4,63 (d, J=13,09 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 7,46 (t, J=7,81 Hz, 1 H)	398
J9	2,1	 N-[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]- 6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5- tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6- tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM-SO- d ₆) δ ppm 0,90 (s, 3 H), 0,93-1,00 (m, 3 H), 1,07 (d, J=6,32 Hz, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,05-2,10 (m, 3 H), 2,19 (dd, J=11,62, 6,32 Hz, 1 H), 2,54- 2,62 (m, 2 H), 2,83 (d, J=12,13 Hz, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,53- 4,65 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H)	461
J10	<10	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H- piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N- (2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil- 1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3- amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ 0,89 -1,02 (m, 6 H) 1,24 (t, J=7,63 Hz, 3 H) 1,46-1,61 (m, 1 H) 1,57 (s, 3 H) 1,61 -1,69 (m, 5 H) 1,71 (s, 3 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 1,86 (br. s., 1 H) 2,67 - 2,79 (m, 3 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 2,99 - 3,13 (m, 2 H) 3,05 (br. s., 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 2 H) 3,82 (br. s., 1 H) 4,59 - 4,84 (m, 2 H) 8,20	515

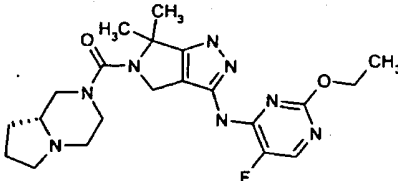
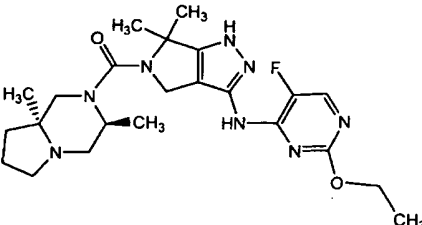
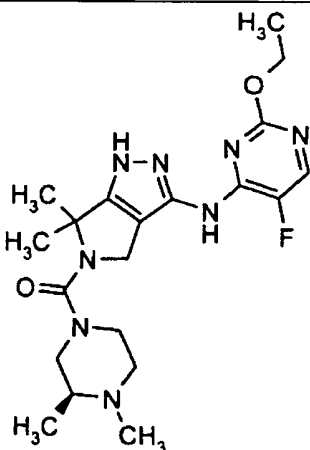
			(br. s., 1 H)	
J11	<10	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-(4-metoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) δ 0,92 -1,04 (m, 6 H) 1,34-1,42 (m, 1 H) 1,45-1,53 (m, 2 H) 1,53 -1,60 (m, 5 H) 1,64 (s, 3 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 2,70 - 2,78 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 1 H) 3,04 - 3,13 (m, 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 5 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 4,43 - 4,60 (m, 2 H) 6,31 (br. s., 1 H) 8,16 (br. s., 1 H)	485
J12	<10	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) δ 0,95 -1,01 (m, 6 H) 1,32-1,43 (m, 1 H) 1,52-1,60 (m, 6 H) 1,65 (s, 3 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,69 - 2,78 (m, 2 H) 2,80 - 2,90 (m, 1 H) 3,02 - 3,12 (m, 3 H) 3,14 - 3,19 (m, 4 H) 3,83 - 3,91 (m, 2 H) 4,04 - 4,15 (m, 1 H) 4,56 - 4,68 (m, 1 H) 6,72 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H)	469
J13	<10	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-N-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DM-SO-d6) δ 0,91 -1,14 (m, 7 H) 1,52-1,63 (m, 6 H) 1,64 -1,75 (m, 5 H) 2,04 - 2,28 (m, 1 H) 2,70 - 2,90 (m, 2 H) 2,99 - 3,20 (m, 3 H) 3,81 - 3,97 (m, 3 H) 4,60 (br. s., 2 H) 7,24 (br.s., 1 H) 8,75 (br. s., 1 H) 10,49 (br. s., 1 H) 12,35 (br. s., 1 H)	523
J14	19,2	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N-(4-metoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	^1H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,95 (d, J=5,84 Hz, 3 H), 1,00 (d, J=6,03 Hz, 3 H), 1,05 - 1,26 (m, 2 H), 1,49 -1,73 (m, 10 H), 1,83 -1,98 (m, 2 H), 2,31 - 2,45 (m, 2 H), 2,81 (d, J=8,67 Hz, 1 H), 3,00 - 3,21 (m, 4 H), 3,82 (dd, J=9,61, 1,70 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,51 (s, 2 H), 6,30 (d, J=5,46 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=5,65 Hz, 1 H), 9,86 (br. s., 1 H)	499

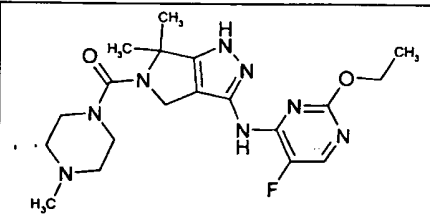
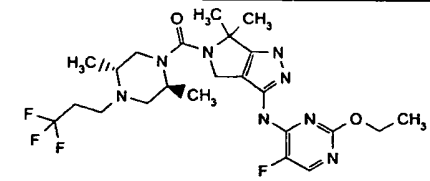
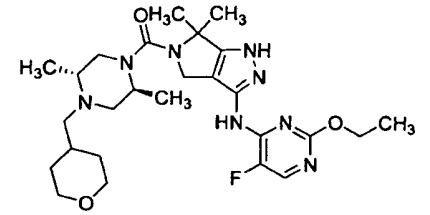
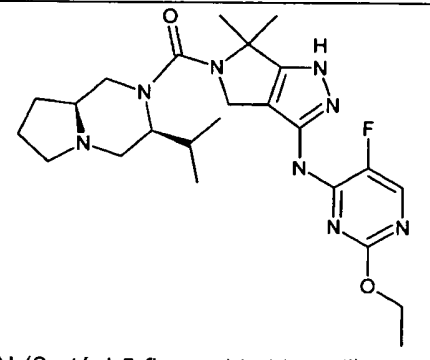
J15	<10	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,95 (d, J=5,46 Hz, 3 H), 0,99 (d, J=5,84 Hz, 3H), 1,04 - 1,19 (m, 2 H), 1,46-1,73 (m, 10 H), 1,80 -1,95 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 2,76 - 2,87 (m, 1 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,82 (d, J=8,67 Hz, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 9,88 (br. s., 1 H), 11,90 (br. s., J=1,51 Hz, 1 H).	483
J16	11,1	 N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,94 (d, J=5,84 Hz, 3 H), 0,98 (d, J=6,03 Hz, 3 H), 1,01 - 1,22 (m, 2 H), 1,44 -1,75 (m, 10 H), 1,78 -1,90 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 2,37 - 2,46 (m, 2 H), 2,82 (d, J=10,74 Hz, 1 H), 2,99 - 3,13 (m, 2 H), 3,18 - 3,30 (m, 2 H), 3,82 (d, J=7,54 Hz, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 9,68 (br.s., 1 H), 11,90 (br. s., 1 H). Análise Elementar: Calculado para C₂₆H₄₀N₈O₂. 1,47 H₂O. 0,66 CH₃COOH. 58,31, H 8,16, N 19,91	497
K1	1,12	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ ppm 0,95 (5 H, dd, J=11,49, 6,19 Hz), 1,31 (2 H, t, J=7,07 Hz), 1,58 (2 H, s), 1,68 (2 H, s), 1,82- 1,88 (1 H, m), 1,90 (2 H, s), 2,08- 2,13 (1 H, m), 2,15 (2 H, s), 2,30-2,37 (1 H, m), 2,66-2,73 (1 H, m), 2,95-3,03 (2 H, m), 3,34 (7 H, s), 4,23- 4,33 (2 H, m), 4,59-4,69 (1 H, m), 8,12 (1 H, d, J=2,53 Hz).	447

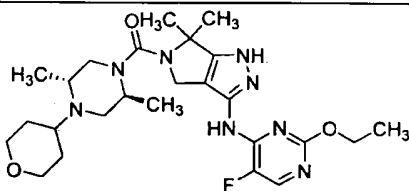
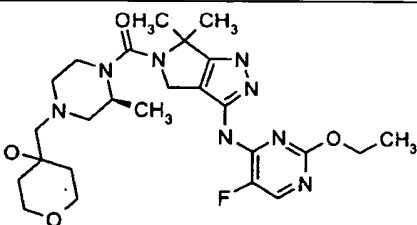
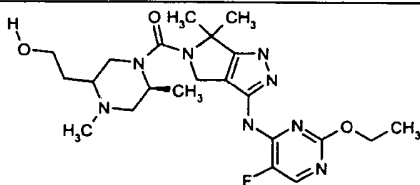
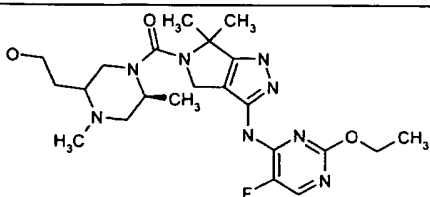
K2	2,11	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[4-etil(2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (400 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 0,94-0,98 (m, 9 H) 1,28 (t, J= 8 H) 1,57 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,95 (t, J= 8, 1 H) 2,28-2,32 (m, 1 H) 2,37-2,41 (m, 2 H) 2,67- 2,77 (m, 2 H) 3,01-3,08 (m, 2 H) 4,21[†],29 (m, 2H) 4,61 (b, 2 H) 8,1 (m, 1 H) 10,1 (br, 1 H) 12,40 (br, 1 H).	461
K3	0,912	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (400 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 0,92 (3 H, s), 0,99 (3 H, s), 1,05 (3 H, d, J=6,32 Hz), 1,30 (3 H, t, J=7,07 Hz), 1,57 (3 H, s), 1,67 (3 H, s), 1,89 (1,4 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,19 (1 H, dd, J=11,49, 6,69 Hz), 2,57 (2 H, d, J=12,13 Hz), 2,81 (1 H, d, J=11,87 Hz), 3,31 (24 H, s), 4,24 (2 H, q, J=6,99 Hz), 4,59 (2 H, m), 8,10 (1 H, s).	461
K4	3,33	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[[(2S,5R)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina		491,4
K5	0,683	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 0,95 (d, J=5,09 Hz, 3 H) 0,98 (d, J=6,22 Hz, 3 H) 1,29 (t, J=6,97 Hz, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,59- 1,64 (m, 2 H) 1,67 (s, 3 H) 1,88-2,01 (m, 1 H) 2,11-2,26 (m, 1 H) 2,43 (d, J=6,59 Hz, 2 H) 2,58- 2,73 (m, 1 H) 2,73- 2,84 (m, 1 H) 2,98-3,16 (m, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,29- 3,36 (m, 2 H) 4,16-4,35 (m, 2 H) 4,53- 4,73 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 10,09 (br. s., 1 H) 12,36 (br. s., 1 H)	505,4

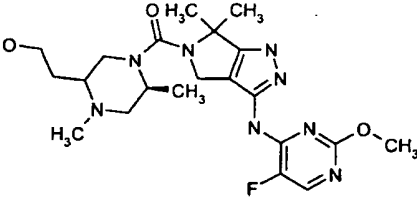
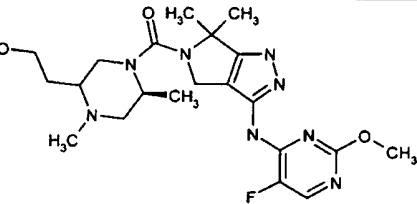
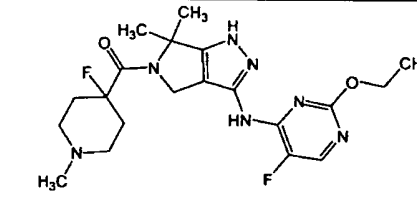
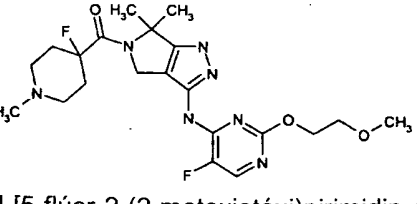
K6	0,376	 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-5-[[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,91 (d, J=5,46 Hz, 3 H) 0,97 (d, J=6,03 Hz, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,60-1,65 (m, 2 H) 1,68 (s, 3 H) 1,88- 2,02 (m, 1 H) 2,09- 2,27 (m, 1 H) 2,32- 2,46 (m, 2 H) 2,57- 2,78 (m, 2 H) 2,96- 3,16 (m, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,29- 3,39 (m, 2 H) 4,45- 4,68 (m, 2 H) 4,78- 5,06 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 10,32 (br. s., 1 H) 12,49 (br. s., 1H)	559,4
K7	0,165	 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,89- 0,96 (m, 6 H), 1,58 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,79- 1,92 (m, 1 H), 1,98- 2,09 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24- 2,39 (m, 1 H), 2,60- 2,70 (m, 1 H), 2,90- 3,05 (m, 2 H), 4,49- 4,74 (m, 2 H), 4,79- 5,06 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 10,31 (br. s., 1 H), 12,47 (br. s., 1 H)	501,4
K8	0,181	 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 0,88 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,03 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 2,12- 2,24 (m, 1 H), 2,50- 2,62 (m, 2 H), 2,82 (d, J=11,7 Hz, 1 H), 3,20- 3,30 (m, 1 H), 4,47- 4,66 (m, 2 H), 4,78- 5,01 (m, 2 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,34 (br. s., 1 H), 12,49 (br. s., 1 H)	515,4
K9	12,8	 N-[5-flúor-2-(3-metoxipropóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1 -il]carbonil]-1,4,5,6-	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) 0,91 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,01-1,11 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 1,91- 1,98 (m, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 2,15- 2,24 (m, 1 H) 2,53- 2,61 (m, 3 H) 2,76- 2,86 (m, 1 H) 3,16 (s, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 3,40- 3,49 (m, 3 H) 4,18- 4,32 (m, 2 H) 4,52- 4,66 (m, 2 H) 8,08- 8,19 (m, 1 H).	505

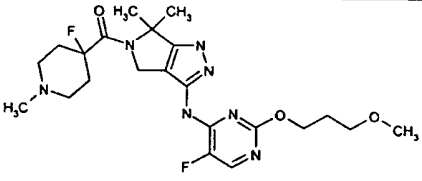
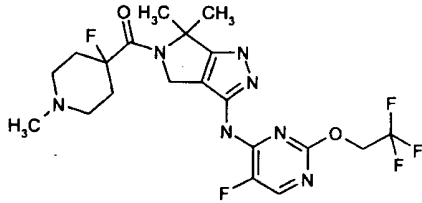
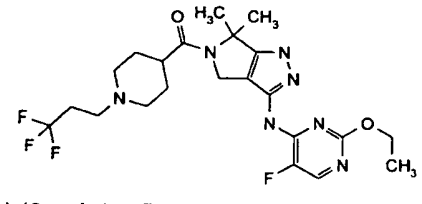
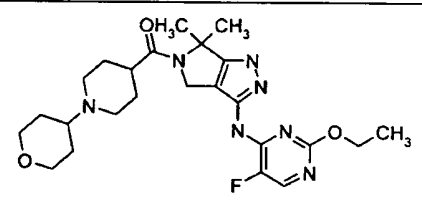
		tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina		
K10	28,4	 6,6-dimetil-5-([(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d₆) 0,91-1,04 (m, 6 H) 1,58 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,92-1,99 (m, 2 H) 2,03-2,13 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,27- 2,40 (m, 1 H) 2,65-2,76 (m, 1 H) 2,93- 3,07 (m, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,39- 3,49 (m, 4 H) 4,18-4,34 (m, 2 H) 4,54- 4,69 (m, 2 H) 8,12 (d, 1 H) 10,14 (s, 1 H).	491
K11	42,7	 N-[5-flúor-2-(2-metoxietóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d₆) 0,91 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,02- 1,09 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,16- 2,28 (m, 1 H) 2,53- 2,60 (m, 2 H) 2,77- 2,86 (m, 1 H) 3,16 (s, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,57-3,70 (m, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,27- 4,38 (m, 2 H) 4,50- 4,65 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H)	491
K12	15,2	 N-[5-flúor-2-(2-metoxietóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-([(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d₆) 0,92-1,04 (m, 6 H) 1,58 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,82-1,90 (m, 2 H) 2,04-2,13 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,29- 2,40 (m, 1 H) 2,65-2,75 (m, 1 H) 2,94- 3,06 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,55- 3,68 (m, 2 H) 4,27-4,41 (m, 2 H) 4,53- 4,67 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H)	477
K13	26,5	 2(S),5(S)-[dimetil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil)-N-(5-flúor-2-etoxipirimidin-4-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (400 MHz, CD-Cl₃) δ ppm 1,18 (b, 3 H), 1,38 (t, J=8 Hz, 3 H), 1,43 (b, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 2,36 (b, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,75 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,88 (m, 1H),	447

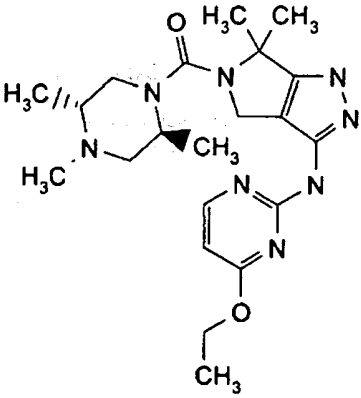
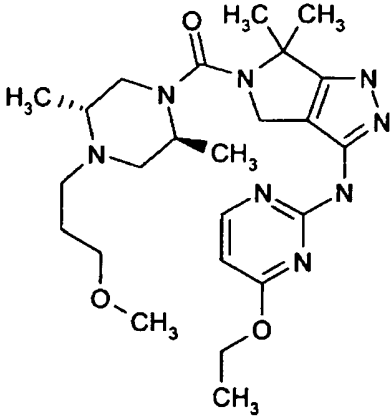
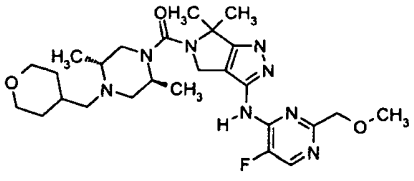
		il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina	4,34 (q, J = 8 Hz, 2H), 4,63 (d, J=16 Hz, 1 H), 4,69 (d, J=16 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1H), 8,41 (b, 1H).	
K14	71,7	 [3-(2-Etóxi-5-flúor-pirimidin-4-il-amino)- 6,6-dimetil-4,6-di-idro-1H-pirroló[3,4- c]pirazol-5-il]-(R)-hexa-hidro-pirroló[1,2- a]pirazin-2-il-metanona	¹ H RMN (400 MHz, ACE- TONITRILÓ- d ₃) δ ppm 1,28 (t, J=8 Hz, 3 H), 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,65 (m, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,90 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,23 (q, J=8 Hz, 2 H), 4,51 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 10,14 (s, 1H), 12,25 (b, 1 H)	445
K15	11,2	 5-[(3S,8aS)-3,8a-dimetilhexa- hidropirroló[1,2-a]pirazin-2(1H)- il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4- il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, 473 CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,15-1,25 (m, 6 H) 1,42 (t, J=7,05 Hz, 3 H) 1,63-1,87 (m, 8 H) 1,88- 1,99 (m, 2 H) 2,55- 2,66 (m, 1 H) 2,69- 2,79 (m, 1 H) 3,08- 3,39 (m, 4 H) 4,05- 4,18 (m, 1 H) 4,37 (q, J=7,05 Hz, 2 H) 4,53 (d, J=12,84 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=12,84 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=2,77 Hz, 1 H) 8,66 (brs, 1 H)	
K16	38,4	 5-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1- il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4- il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidropirroló[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, DM- SO- d ₆) δ ppm 0,97 (d, J=6,06 Hz, 2 H), 1,30 (t, J=7,07 Hz, 3 H), 1,61 (s, 5 H), 2,06 (td, J=6,32, 3,28 Hz, 1 H), 2,12- 2,17 (m, 1 H), 2,18 (s, 2 H), 2,43 (dd, J=12,25, 9,98 Hz, 1 H), 2,69 (d, J=11,12 Hz, 1 H), 2,76- 2,85 (m, 1 H), 3,20- 3,29 (m, 1 H), 3,32 (s, 7 H), 4,27 (q, J=6,99 Hz, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 8,10 (s, 1 H)	456

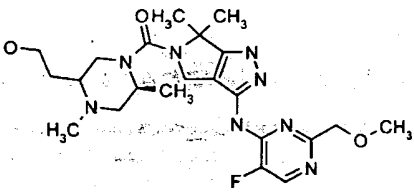
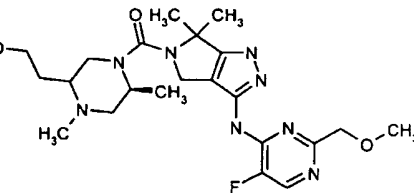
K17	44,4	 5-[[[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (400 MHz, ACETONITRIL- <i>d</i> ₃) δ ppm 1,17-1,26 (m, 3 H), 1,35 (t, J=6,95 Hz, 3 H), 1,67 (d, J=3,03 Hz, 6 H), 2,11 (dt, J=4,99, 2,43 Hz, 5 H), 2,53 (s, 3 H), 2,71 (s, 1 H), 2,86 (s, 1 H), 3,43 (d, J=11,12 Hz, 2 H), 4,32 (q, J=7,07 Hz, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 7,99 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H). Calculado para C ₂₀ H ₂₉ FN ₈ O(M+H): 317.	433
K18	25.3	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,94-1,07 (m, 6 H) 1,23-1,35 (m, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 1,95-2,08 (m, 1 H) 2,33- 2,48 (m, 6 H) 2,76- 2,91 (m, 2 H) 3,03- 3,18 (m, 2 H) 4,18- 4,32 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H)	529
K19	<10	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 -0,97 (m, 3 H) 0,97 -1,05 (m, 3 H) 1,05 -1,20 (m, 3 H) 1,21 -1,35 (m, 3 H) 1,51 (br. s., 1 H) 1,57 (s, 3 H) 1,67 (s, 5 H) 1,94 (br. s., 1H) 2,37 - 2,47 (m, 3 H) 2,54 (d, J=0,75 Hz, 1 H) 2,76 - 2,89 (m, 1 H) 3,03 - 3,12 (m, 1 H) 3,12 - 3,21 (m, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, 2H) 4,18 - 4,36 (m, 2 H) 4,53 - 4,74 (m, 2 H) 8,08 - 8,22 (m, 1 H) 10,14 (br. s., 1H)	531
K20	26	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[[(3S,8aS)-3-isopropilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- <i>d</i>) δ ppm 0,83- 1,05 (m, 7 H) 1,30-1,51 (m, 4 H) 1,61-1,95 (m, 10 H) 2,21- 2,46 (m, 2 H) 2,92- 3,11 (m, 2 H) 3,14- 3,32 (m, 1 H) 3,49- 3,57 (m, 1 H) 3,59-3,76 (m, 1 H) 4,36 (q, J=6,97 Hz, 2 H) 4,54-4,60 (m, 1 H) 4,75- 4,92 (m, 1 H) 8,00 (d, J=2,52 Hz, 1 H)	487

		il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina		
K21	<10	 5-[[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ 0,92 -1,08 (m, 6 H) 1,28 (t, J=6,97 Hz, 3 H) 1,32-1,44 (m, 1 H) 1,46-1,55 (m, 2 H) 1,57 (s, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 2,08 - 2,21 (m, 1 H) 2,51 - 2,58 (m, 1 H) 2,53 (s, 1 H) 2,68 - 2,86 (m, 3 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,26 - 3,48 (m, 3 H) 3,77 - 3,95 (m, 2 H) 4,16 - 4,34 (m, 2 H) 4,51 - 4,70 (m, 1 H) 8,10 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 10,15 (br.s., 1 H)	517
K22	15,3	 4-[[[(2R,5S)-4-{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetra-hidro-2H-piran-4-ol	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,96 (d, J=4,52 Hz, 3 H), 1,04 (d, J=5,84 Hz, 3 H), 1,22 - 1,44 (m, 5 H), 1,51 -1,74 (m, 8 H), 2,06 - 2,24 (m, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 3,11 - 3,22 (m, 1 H), 3,52 - 3,70 (m, 4 H), 4,09 (br. s., 1 H), 4,19 - 4,35 (m, 2 H), 4,50 - 4,73 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H), 12,17 (br. s., 1 H).	547
K23	<10	 2-((5S)-4-{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 0,95 (d, J=6,03 Hz, 3 H), 1,30 (t, J=6,97 Hz, 3 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,58 (s, 3 H), 1,64 -1,77 (m, 4 H), 1,83 -1,99 (m, 1 H), 2,09 - 2,27 (m, 4 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,66 - 2,79 (m 1 H), 2,94 - 3,13 (m, 2 H), 3,37 - 3,51 (m, 2 H), 4,27 (q, J=6,84 Hz, 2 H), 4,52 - 4,72 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 12,42 (br. s., 1 H).	477
K24	<10	 2-((5S)-4-{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 1,19 (d, J=6,59 Hz, 3 H), 1,29 (t, J=7,06 Hz, 3 H), 1,39 - 1,55 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 1,97 - 2,10 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H),	477

		il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil]-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	2,23 -2,36 (m, 1 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,70 - 2,89 (m, 1 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 3,39 - 3,48 (m, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 4,26 (q, J=6,97 Hz, 2 H), 4,45 - 4,67 (m, 2 H), 8,11 (d, J=2,83 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).	
K25	36,5	 2-((5S)-4-((3-((5-fluor-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,03 Hz, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H), 2,32 (t, J=11,40 Hz, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 2,88 - 3,07 (m, 2 H), 3,08 - 3,23 (m, 1 H), 3,28 - 3,43 (m, 2 H), 3,66 - 3,78 (m, 2 H), 3,82 - 3,93 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,62 - 4,84 (m, 2 H), 7,99 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,92 (br. s., 1 H).	463
K26	54,7	 2-((5S)-4-((3-((5-fluor-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,22 -1,33 (m, 1 H), 1,38 (d, J=6,59 Hz, 3 H), 1,76 (d, J=2,64 Hz, 7 H), 2,00 - 2,23 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,50 - 2,63 (m, 2 H), 2,73 - 2,87 (m, 1 H), 3,14 - 3,44 (m, 2 H), 3,68 - 3,88 (m, 2 H), 3,95 (s, 4 H), 4,74 (s, 2 H), 7,99 (d, J=2,64 Hz, 1 H)	463
L1	16,8	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-fluor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 1,28 (2 H, t, J=7,07 Hz), 1,68 (4 H, s), 1,91 (2 H, s), 1,91-1,95 (1 H, m), 2,13 (2 H, d, J=9,09 Hz), 2,19 (2 H, s), 2,68 (1 H, d, J=5,31 Hz), 3,32 (8 H, s), 4,22 (2 H, q, J=7,07 Hz), 4,90 (1 H, d, J=3,28 Hz), 8,12(1 H, s), 10,18(1 H, s).	436
L2	168	 N-[5-fluor-2-(2-metoxietóxi)pirimidin-4-il]-5-[(4-fluor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d ₆) δ ppm 1,68 (s, 6 H), 1,84- 2,09 (m, 4 H), 2,10-2,16 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,60- 2,74 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,55- 3,66 (m, 2 H), 4,22- 4,38 (m, 2 H), 4,79- 4,96 (m, 2	466,4

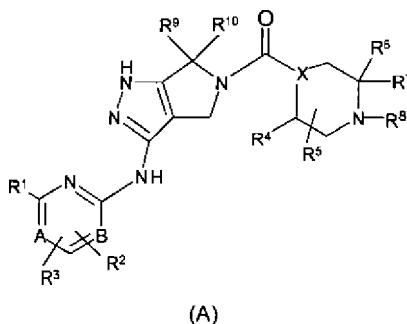
		6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	H), 8,12 (s, 1 H), 10,14 (br. s., 1 H), 12,46 (br. s., 1 H)	
L3	58,6	 N-[5-fluor-2-(3-metoxipropóxi)pirimidin-4-il]-5-[(4-fluor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 1,68 (s, 6 H), 1,83-1,97 (m, 4 H), 1,97-2,09 (m, 2 H), 2,09-2,15 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,59- 2,71 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,45 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,21 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,83- 4,98 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 10,15 (br. s., 1 H), 12,47 (br. s., 1 H).	480,4
L4	1,71	 5-[(4-fluor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-[5-fluor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 1,80-1,90 (m, 2 H) 1,92-2,11 (m, 2 H) 2,10-2,16 (m, J=8,48 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,58- 2,71 (m, 2 H) 4,78- 5,00 (m, 4 H) 8,13- 8,23 (m, J=3,01 Hz, 1 H) 8,29 (br. s., 2 H)	490,4
L5	129	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) 1,26-1,35 (m, 3 H) 1,56-1,71 (m, 12 H) 1,92-2,02 (m, 2 H) 2,32- 2,46 (m, 3 H) 2,88-3,02 (m, 3 H) 4,20- 4,30 (m, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 8,04- 8,17 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H)	500
L6	181	 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DM-SO-d6) δ ppm 1,24- 1,36 (m, 3 H) 1,38-1,55 (m, 2 H) 1,57- 1,69 (m, 10 H) 2,03- 2,22 (m, 2 H) 2,26-2,45 (m, 2 H) 2,83- 3,00 (m, 2 H) 3,12- 3,27 (m, 4 H) 3,79- 3,96 (m, 2 H) 4,25 (q, J=6,8 Hz, 2 H) 4,68- 4,89 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,17 (br. s., 1 H) 12,41 (br. s., 1 H)	488,4

M1	4,24	 N-(4-etoxy-pirimidin-2-il)-6,6-dimetil-5-(((2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)carbonil)-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, CD-Cl₃-d) δ ppm 1,09 (m, 6 H) 1,42 (m, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,71 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,30 (bs, 2 H) 4,38 (m, 2 H) 4,44- 4,67 (m, 2 H) 6,27 (m, 1 H) 8,16 (m, 1 H)	429
M2	16,1	 N-(4-etoxy-pirimidin-2-il)-5-(((2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 0,97 (m, 6 H) 1,32 (m, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 1,85- 2,00 (m, 2 H) 2,12-2,28 (m, 1 H) 2,31- 2,45 (m, 2 H) 2,58-2,70 (m, 1 H) 2,70-2,86 (m, 2 H) 2,96-3,11 (m, 2 H) 3,21 (m, 5 H) 4,26- 4,42 (m, 2 H) 4,42-4,58 (m, 2 H) 6,20- 6,35 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 9,96 (bs, 1H) 11,96 (bs, 1H)	487
N1	<10	 5-(((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il)carbonil)-N-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina	¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 0,94 (d, J=5,27 Hz, 3 H), 0,99 (d, J=5,84 Hz, 3 H), 1,03 - 1,22 (m, 2 H), 1,45 - 1,78 (m, 10 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H), 2,33 - 2,47 (m, 2 H), 2,83 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 3,07 (d, J=9,04 Hz, 2 H), 3,20 - 3,30 (m, 2 H), 3,82 (d, J=10,17 Hz, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,58 - 4,76 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 10,28 (br, s, 1 H), 12,36 (br. s., 1 H).	531

N2	<10	 2- ((5S)-4-([3-([5-fluor-2-(methoximetil)pirimidin-4-il]amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol-3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)elhanol	¹ H RMN (300 MHz, CLO-ROFÓRMIO-d) δ ppm 1,11 (d, <i>J</i> =5,84 Hz, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,85 -1,99 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,92 - 3,09 (m, 3 H), 3,10 -3,24 (m, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 3,80 - 3,95 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,66 - 4,88 (m, 3 H), 8,19 (d, <i>J</i> =2,83 Hz, 1 H), 9,24 (br. s., 1 H)	477
N3	15,6	 ((5S)-4-([3-([5-fluor-2-(methoximetil)pirimidin-4-il]amino)-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrol-3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,30 - 1,38 (m, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,81 -1,90 (m, 1 H), 1,94 - 2,03 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,49 -2,63 (m, 2 H), 2,75 - 2,86 (m, 1 H), 3,14 - 3,29 (m, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,72 - 3,85 (m, 2 H), 3,86 -4,00 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,59 - 4,73 (m, 2 H), 8,23 (d, <i>J</i> =2,83 Hz, 1 H), 9,17 (br. s., 1 H)	477

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula A,



5 em que

X é C-R¹¹ ou N, em que R¹¹ é H, halo, OH, C₁-C₃alquila, CF₃, ou CN;

A e B são independentemente C ou N;

R¹ é R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -
 10 (R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haleta, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-
 15 N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; em que os referidos R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, fenila, a referida heterociclila de 3 a 15 membros, são independentemente opcionalmente
 20 também substituídos por 0 a 3 grupos R¹²

R² e R³ são cada qual independentemente selecionado de H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haleta, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-
 25 C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-

$N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ ou $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} cicloalquila, fenila ou heterociclila de 3 a 15 membros, pode independentemente ser também substituído por 0 a 3 grupos R^{12} ;

R^4 e R^5 são cada qual independentemente selecionado de H, R^a-O-R^b , C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ ou $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} cicloalquila, fenila ou heterociclila de 3 a 15 membros é independentemente também substituído por 0 a 3 grupos R^{12} ;

R^6 e R^7 são cada qual independentemente H, R^a-O-R^b , C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ ou $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; em que R^6 e R^7 podem juntos opcionalmente ciclizar para formar uma C_3-C_7 cicloalquila e em que qualquer um dos referidos

alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3 - C_{12} cicloalquila, fenila ou heterociclila de 3 a 15 membros é independentemente também substituído por 0 a 3 grupos R^{12} ;

R^8 é R^a -O- R^b , C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, -
 5 $(R^d)_m$ -(C_3 - C_{12} cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m$ -(C_1 - C_6 perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m$ -CN, $-(R^d)_m$ - $C(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $C(O)OR^a$, $-(R^d)_m$ - $C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - OR^a , $-(R^d)_m$ - $OC(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ -O- $S(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$ - $OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - $OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - NO_2 , $-(R^d)_m$ - NR^aR^b , $-(R^d)_m$ -
 10 $N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m$ - SR^a , $-(R^d)_m$ - $S(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$ - $S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - $S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ -O- $(R^e)_m$ - NR^aR^b ou $-(R^d)_m$ - NR^a -(R^e)- OR^b ; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3 - C_{12} cicloalquila, fenila, ou heterociclila de 3 a
 15 15 membros é independentemente não substituído ou também substituído por 1 a 3 grupos selecionados de -F, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 perfluoroalquila, hidroxila, C_1 - C_6 alcoxila, ou oxo;

R^9 e R^{10} são cada qual independentemente C_1 - C_2 alquila;

cada R^{12} é independentemente H, R^a -O- R^b , C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8
 20 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, $-(R^d)_m$ -(C_3 - C_{12} cicloalquila), $-(R^d)_m$ -fenila, $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 15 membros), $-(R^d)_m$ -(C_1 - C_6 perfluoroalquila), $-(R^d)_m$ -haletos, $-(R^d)_m$ -CN, $-(R^d)_m$ - $C(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $C(O)OR^a$, $-(R^d)_m$ - $C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - OR^a , $-(R^d)_m$ - $OC(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ -O- $S(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$ - $OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - $OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - NO_2 , $-(R^d)_m$ -
 25 NR^aR^b , $-(R^d)_m$ - $N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m$ - $N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m$ - SR^a , $-(R^d)_m$ - $S(O)R^a$, $-(R^d)_m$ - $S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$ - $S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ - $S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$ -O- $(R^e)_m$ - NR^aR^b ou $-(R^d)_m$ - NR^a -(R^e)- OR^b ; e em que qualquer um dos referidos alquila, alquenila, alquinila, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3 -
 30 C_{12} cicloalquila, fenila, ou heterociclila de 3 a 15 membros, é independentemente não substituído ou também substituído por 1 a 3 grupos selecionados de -F, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 perfluoroalquila, hidroxila, C_1 - C_6

alcoxila ou oxo;

cada R^a , R^b e R^c é independentemente selecionado de H, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, $-(R^d)_m-(C_3-C_8$ cicloalquila), $-(R^d)_m-(C_3-C_8$ cicloalquenila), C₂-C₈ alquinila, $-(R^d)_m$ -fenila, ou $-(R^d)_m$ -(heterociclila de 3 a 7 membros), e cada R^a , R^b e R^c é independentemente não substituído ou também substituído por 1 a 3 grupos selecionados de haleto, hidroxila, -CN, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ perfluoroalquila, C₁-C₆ alcoxila e C₁-C₆ alquilamino; ou, quando conectados ao mesmo nitrogênio, R^a e R^b podem juntos formar uma heterociclila de 3 a 7 membros, que são independentemente também substituída por 0 a 3 grupos selecionados de haleto, hidroxila, -CN, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ perfluoroalquila, C₁-C₆ alcoxila ou C₁-C₆ alquilamino;

cada R^d e R^e é independentemente $-(C_1-C_3$ alquilenos);

e cada m é independentemente 0 ou 1;

com a condição de que quando X for N, R^6 e R^7 não sejam ambos H, e de que quando X for C- R^{11} , R^6 e R^7 sejam ambos H;

em que cada heterociclila de (3 a 15)-membros é um grupo heterociclila aromático ou não aromático de 3 a 15 átomos contendo um a quatro heteroátomos cada qual selecionado de O, S e N; e

cada heterociclila de (3 a 7)-membros é um grupo heterociclila aromático ou não aromático de 3 a 7 átomos contendo um a quatro heteroátomos cada qual selecionado de O, S e N;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^9 e R^{10} são ambos metila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é N e R^6 e R^7 são cada qual independentemente H ou C₁-C₆ alquila porém não são ambos H.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é N e B é C.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é C e B é N.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁶ e R⁷ são ambos metila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁶ é H e R⁷ é metila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁴ é R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haletto, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b ou -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; em que os referidos R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ cicloalquila, fenila, heterociclila de 3 a 15 membros, são independentemente também substituídos por 0 a 3 grupos R¹².

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁴ é metila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é -(R^d)_m-OR^a, C₁-C₈ alquila, ou -(R^d)_m-NR^aR^b.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁸ é R^a-O-R^b, C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, -

(R^d)_m-(C₃-C₁₂ cicloalquila), -(R^d)_m-fenila, -(R^d)_m-(heterociclila de 3 a 15 membros), -(R^d)_m-(C₁-C₆ perfluoroalquila), -(R^d)_m-haleta, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-OR^a, ou -(R^d)_m-NR^aR^b.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

N⁴-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil))-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,

N⁴-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil))-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor-N²,N²-dimetilpirimidina-2,4-diamina,

N²-ciclopropil-N⁴-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil))-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,

N⁴-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil))-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor-N²-metilpirimidina-2,4-diamina,

N⁴-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil))-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-5-flúor-N²-isopropilpirimidina-2,4-diamina,

N⁴-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil))-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etilpirimidina-2,4-diamina,

N⁴-(6,6-dimetil-5-([(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil))-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N²,N²-dimetilpirimidina-2,4-diamina,

5-([(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-il]carbonil)-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina,

N⁴-(5-([(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil))-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,

N⁴-(5-([(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-

1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,

N²-etil-5-flúor-N⁴-(5-[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina,

N⁴-(6,6-dimetil-5-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N²-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,

4-[(6,6-dimetil-5-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)amino]pirimidina-2-carbonitrilo,

N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,

2-((5S)-4-[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol, 5-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-

1-il]carbonil}-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-

1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(5-flúor-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-

1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(5-flúor-2-isopropilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-

amina,

N-(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(3-flúor-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5 N-[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N-

10 (2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-(4-metoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

15 5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-N-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

20 5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

25 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[4-etil(2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

30 N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[(2S,5R)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-5-[[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

10 N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-[[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N-

15 (2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-N-(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

20 2-((5S)-4-{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,

2-((5S)-4-{[3-[(2-etóxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,

25 5-[(4-flúor-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-N-[5-flúor-2-(2,2,2-trifluoroetóxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

5-[[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-N-[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina,

30 2-((5S)-4-{[3-[[5-flúor-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-4,6-di-idropirrólo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar diabetes melito e suas complicações, as quais compreendem retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia, câncer, isquemia, inflamação, distúrbios do sistema nervoso central, doença cardiovascular, mal de Alzheimer, doenças virais, distúrbios inflamatórios, ou doenças em que o fígado é um órgão alvo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o composto 5-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-N-(5-flúor-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazol-3-amina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Uso de um composto como definido na reivindicação 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar diabetes melito e suas complicações, as quais compreendem retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia, câncer, isquemia, inflamação, distúrbios do sistema nervoso central, doença cardiovascular, mal de Alzheimer, doenças virais, distúrbios inflamatórios, ou doenças em que o fígado é um órgão alvo.