



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

(21) BR 112021004385-3 A2



(22) Data do Depósito: 12/09/2019

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

(54) Título: 1H-INDAZOL CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE DE INTERAÇÃO COM O RECEPTOR 1 (RIPK1)

(51) Int. Cl.: C07D 401/04; C07D 401/14; A61K 31/416; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2018 US 62/730,602.

(71) Depositante(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): JUNQING GUO; JIE CHEN; CAROLYN DIANE DZIERBA; AMY C. HART; GUANGLIN LUO; JOHN E. MACOR; WILLIAM J. PITTS; SING-YUEN SIT.

(86) Pedido PCT: PCT US2019050719 de 12/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/056072 de 19/03/2020

(85) Data da Fase Nacional: 09/03/2021

(57) Resumo: 1H-INDAZOL CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE DE INTERAÇÃO COM O RECEPTOR 1 (RIPK1). Compostos tendo a Fórmula (I), e enantiômeros, e diastereômeros, estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos são úteis como moduladores de quinase, incluindo modulação de RIPK1. Todas as variáveis são como definidas aqui.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"1H-INDAZOL CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE DE INTERAÇÃO COM O RECEPTOR 1 (RIPK1)".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido tem direito a prioridade de acordo com 35 ET.S.C. §119(e) para ET.S. pedido de patente provisório nº 62/730.602, depositado em 13 de Setembro de 2018, que é incorporado aqui em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se aos novos compostos que inibem as proteínas quinases de interação com o receptor e métodos de preparação e uso dos mesmos. Especificamente, a presente invenção refere-se às indazolcarboxamidas como inibidores de proteína quinase de interação com o receptor 1 (RIPK1).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Apoptose e necrose representam dois diferentes mecanismos de morte celular.

[004] Apoptose é um processo altamente regulado envolvendo a família das caspases de proteases cisteínicas, e caracterizado por encolhimento celular, condensação da cromatina e degradação do DNA. Ao contrário, a necrose está associada ao inchaço celular e das organelas e ruptura da membrana plasmática, com consequente liberação de conteúdo intracelular e inflamação secundária (Kroemer *et al*, (2009) Cell Death Differ 16:3-11). A necrose foi considerada uma forma passiva e desregulada de morte celular; no entanto, recentes evidências indicam que alguma necrose pode ser induzida por vias de transdução de sinal reguladas, tais como aquelas mediadas por proteínas quinases que interagem com o receptor (RIPKs), especialmente em condições onde as caspases são inibidas ou não podem ser eficientemente ativadas (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem.

Sci. 32:37-43; Festjens *et al.* (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757: 1371-1387). A estimulação da família Fas e TNFR de receptores de domínio de morte (DRs) é conhecida mediar a apoptose na maioria dos tipos de células por meio da ativação da via extrínseca da caspase. Além disso, em certas células deficientes de caspase-8 ou tratadas com o inibidor de pan-caspase Z-VAD, a estimulação dos receptores de domínio de morte (DR) causa uma morte celular necrótica programada dependente de proteína quinase 1 de interação com receptor (RIPK1) em vez de apoptose (Holler *et al.* (2000) Nat. Immunol. 1:489-495; Degterev *et al.* (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313-321). Este novo mecanismo de morte celular é chamado "morte programada" ou "necroptose" (Degterev *et al.*, (2005) Nat Chem Biol 1:112-119).

[005] A necroptose pode ser desencadeada por diversos mecanismos, incluindo a ativação do receptor de TNF, envolvimento do receptor tipo Toll, estresse genotóxico e infecção viral. A jusante dos vários estímulos, a via de sinalização que resulta em necroptose é dependente da atividade da quinase RIPK1 e RIPK3. (He *et al.*, (2009) Cell 137: 1100-1111; Cho *et al.*, (2009) Cell 137: 1112-1123; Zhang *et al.*, (2009) Science 325:332-336).

[006] A desregulação da via de sinalização de necroptose tem sido associada às doenças inflamatórias, tais como necrose de macrófagos no desenvolvimento de aterosclerose, inflamação induzida por vírus, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e lesão hepática induzida por etanol, neurodegeneração, tal como descolamento da retina, isquemia, esclerose lateral amiotrófica (ELA), e doença de Gaucher (Trichonas *et al.*, (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700; Lin *et al.*, (2013) Cell Rep. 3, 200-210; Cho *et al.*, (2009) Cell, 137, 1112-1123; Duprez *et al.*, (2011) Immunity 35, 908-918; Roychowdhury *et al.*, Hepatology 57, 1773-1783; Vandenabeele *et al.*, (2010) Nature 10, 700-714; Vandenabeele *et al.*, (2010) Sci. Signalling 3, 1-8; Zhang

et al., (2010) Cellular & Mol. Immunology 7,243-249; Moriwaki *et al.*, (2013) Genes Dev. 27,1640-1649; Ito *et al.*, (2016) Science 353, 603-608; Vitner *et al.*, (2014) Nature Med. 20,204-208).

[007] Um inibidor potente e seletivo de moléculas pequenas da atividade de RIPK1 bloquearia a sinalização pró-inflamatória dependente de RIPK1 e, desse modo, forneceria um benefício terapêutico em doenças inflamatórias caracterizadas por atividade de RIPK1 quinase aumentada e/ou desregulada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção fornece novas indazolcarboxamidas incluindo estereoisômeros, tautômeros, isótopos, profármacos, sais farmaceuticamente aceitáveis, sais ou solvatos dos mesmos, que são úteis como inibidores de RIPK1.

[009] A presente invenção também fornece processos e intermediários para a preparação dos compostos da presente invenção.

[0010] A presente invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, profármacos, sais farmaceuticamente aceitáveis, sais ou solvatos dos mesmos.

[0011] Os compostos da invenção podem ser usados no tratamento e/ou profilaxia de condições associadas com atividade aberrante de RIPK1.

[0012] Os compostos da presente invenção podem ser usados em terapia.

[0013] Os compostos da presente invenção podem ser usados para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma condição associada com atividade aberrante de RIPK1.

[0014] Em outro aspecto, a presente invenção está direcionada para um método de tratamento de doenças mediadas pelo menos par-

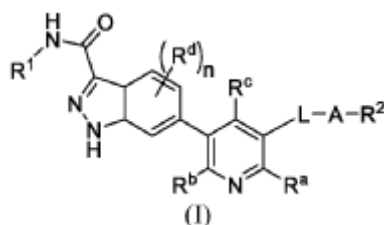
cialmente por RIPK1 incluindo doenças inflamatórias, isquemia, neurodegeneração, e doença de Gaucher, cujo método compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento um composto da presente invenção como acima descrito.

[0015] Os compostos da invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com outros compostos da presente invenção, ou em combinação com um ou mais, preferivelmente um a dois outros agentes.

[0016] Estes e outros aspectos da invenção serão mencionados em forma estendida conforme a descrição continua.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES DA INVENÇÃO

[0017] Em um aspecto, a presente invenção fornece, entre outras coisas, compostos de Fórmula (I) ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que



R^a é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ciclopropila ou $N(R^e)_2$:

R^b é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ou $N(R^e)_2$;

R^c é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} deuteroalquila, ou halo;

R^d é independentemente H, halo, ou C_{1-3} alquila;

R^e , é independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-4} alquila, ou C_{1-4} deuteroalquila;

R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} deuteroalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-fenila, C_{0-3} alquil-heterociclo, em que

o heterociclo é um anel de 3 a 6 membros que tem de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que a alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo são independentemente substituídos com 0 a 2 de =O, halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ deuteroalquila, -C(O)-C₁₋₃ alquila, -SO₂-C₁₋₃ alquila,

-N(R^{1e})₂, fenila, ou fenil-O-C₁₋₃ alquila;

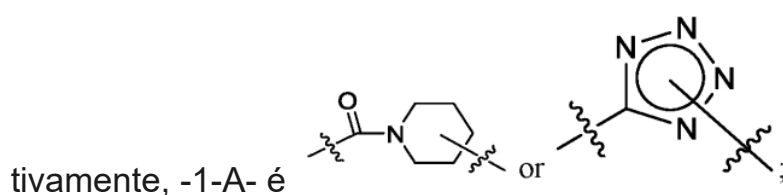
R^{1e}, é independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₄ alquila, ou C₁₋₄ deuteroalquila;

L é -C(O)NR^e-; e

A é A¹ ou -A¹-L¹ -, em que A¹ é C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ haloalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₀₋₃-alquila, C₀₋₃-alquil-fenila,

C₀₋₃-alquil-heterociclo, em que o heterociclo é um anel de 3 a 6 membros que tem de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que a cicloalquila, fenila e heterociclo são substituídos com 0 a 2 R⁸;

L¹ é -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR^e, -SO₂NH-, NHSO₂-, -C(O)O-, NR^e-C(O)-, -NR^e-C(O)O-, -NR^e-C(O)NR^e-, -SO₂- ou -NH-R^e- ou alterna-



R² é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃ alquil-C₆₋₁₀ arila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, ou um C₀₋₃ alquil-heterociclo de 3 a 6 membros que tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, S e O, em que qualquer um dos grupos arila, cicloalquila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a};

R^{2a} é halo, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ deuteroalcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃ alquila, C₃₋₆ halocicloalquila, C₃₋₆

cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alcóxi, C₆₋₁₀ arila, fenil-C₁₋₃ alcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ deuteroalcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ haloalcóxi-, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₃ alquil-, C₃₋₆ cicloalcóxi-C₁₋₃ alquil-, C₆₋₁₀ aril-O-, fenil C₁₋₄ alquil-C₁₋₄-, C₃₋₆ cicloalquil-SO₂-, C₆₋₁₀ aril-S-, NR⁶R⁶CO-, NHR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁵-OC(O)-, R⁵-C(O)O-, R⁶-NH-C(O)O-, R⁷-OC(O)NH-, R⁶-NH-C(O)NR⁶, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, R⁵-NHSO₂-, heterociclo, heterociclo-O-, ou heterociclo-C₀₋₆ alquil-, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b};

R^{2b}, em cada ocorrência, é independentemente halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alcóxi, hidróxi-C₁₋₃ alcóxi, hidróxi-C₁₋₃ alquila, C=O, C₁₋₃ haloalquila, ou C₁₋₃ haloalcóxi;

R⁵ é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila ou C₁₋₆ haloalquila;

R⁶ é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

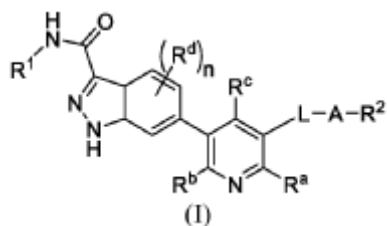
R⁷ é, independentemente em cada ocorrência, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R⁸ é, independentemente em cada ocorrência, H, halo, C=O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₃₋₆ cicloalquila, fenila, um heterociclo de 3 a 6 membros, -(CH₂)_n- NR⁶R⁶CO, -(CH₂)_n- NR⁶R⁶CONR⁶R⁶, -(CH₂)_n-NR⁶, -(CH₂)_n-C(O)-R⁵, -(CH₂)_n- C(O)O-R⁵, -(CH₂)_n-OC(O)-R⁵, -(CH₂)_n-OC(O)-NH-R⁶, -(CH₂)_n-NHC(O)-O-R⁷, -(CH₂)_n-SO₂-R⁷, -(CH₂)_n-SO₂NH-R⁵, -(CH₂)_n-NHSO₂-R⁵, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O; e

n é 0, 1, ou 2.

[0018] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente

aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que



R^a é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ciclopropila ou $N(R^e)_2$:

R^b é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, halo ou NR^e_2 ;

R^c é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} deuteroalquila, ou halo;

R^d é independentemente H, halo, ou C_{1-3} alquila;

R^e , é independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-4} alquila, ou C_{1-4} deuteroalquila;

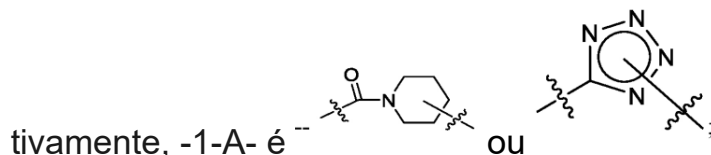
R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} deuteroalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-fenila, C_{0-3} alquil-heterociclo, em que o heterociclo é um anel de 3 a 6 membros que tem de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que a alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo são independentemente substituídos com 0 a 2 de =O, halo, OH, C_{1-3} alquila, C_{1-3} deuteroalquila, fenila, ou fenil- $O-C_{1-3}$ alquila;

L é $-C(O)NR^e-$; e

A é A^1 ou $-A^1-L^1-$, em que A^1 é C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} haloalquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} deuteroalquila, C_{1-6} haloalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-10} cicloalquil- C_{0-3} -alquila, C_{0-3} -alquil-fenila,

C_{0-3} -alquil-heterociclo, em que o heterociclo é um anel de 3 a 6 membros que tem de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que a cicloalquila, fenila e heterociclo são substituídos com 0 a 2 R^8 ;

L^1 é -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR^e, -SO₂NH-, NHSO₂-, -C(O)O-, NR^e-C(O)-, -NR^e-C(O)O-, -NR^e-C(O)NR^e-, -SO₂- ou -NH-R^e- ou alterna-



R^2 é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃alquil-C₆₋₁₀ arila, C₀₋₃alquil-C₃₋₆ cicloalquila, ou um C₀₋₃alquil-heterociclo de 3 a 6 membros que tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, S e O, em que qualquer um dos grupos arila, cicloalquila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a};

R^{2a} é halo, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ deuteroalcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃ alquila, C₃₋₆ halocicloalquila, C₃₋₆ cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alcóxi, C₆₋₁₀ arila, fenil-C₁₋₃ alcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ deuteroalcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ haloalcóxi-, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₃ alquil-, C₃₋₆ cicloalcóxi-C₁₋₃ alquil-, C₆₋₁₀ aril-O-fenil C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₃₋₆ cicloalquil-SO₂-, C₆₋₁₀ aril-S-, NR⁶R⁶CO-, NR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁵-OC(O)-, R⁵-C(O)O-, R⁶-NH-C(O)O-, R⁷-OC(O)NH-, R⁶-NH-C(O)NR⁶, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, R⁵-NHSO₂-, heterociclo, heterociclo-O-, heterociclo-C₀₋₆ alquil-, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b};

R^{2b} , em cada ocorrência, é independentemente halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alcóxi, hidróxi-C₁₋₃ alcóxi, hidróxi-C₁₋₃ alquila, C=O, C₁₋₃ haloalquila, ou C₁₋₃ haloalcóxi;

R^5 é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila ou C₁₋₆ haloalquila;

R^6 é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R^7 é, independentemente em cada ocorrência, C_{1-6} alquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-fenila;

R^8 é, independentemente em cada ocorrência, H, halo, $C=O$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila, um heterociclo de 3 a 6 membros, $-(CH_2)_n-NR^6R^6CO$, $-(CH_2)_n-NR^6R^6CONR^6R^6$, $-(CH_2)_n-NR^6$, $-(CH_2)_n-C(O)-R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)O-R^5$, $-(CH_2)_n-OC(O)-R^5$, $-(CH_2)_n-OC(O)-NH-R^6$, $-(CH_2)_n-NHC(O)-O-R^7$, $-(CH_2)_n-SO_2-R^7$, $-(CH_2)_n-SO_2NH-R^5$, $-(CH_2)_n-NHSO_2-R^5$, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O; e

n é 0, 1, ou 2.

[0019] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R^a é H, Cl, F, Br, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ciclopropila ou $N(R^e)_2$;

R^b é H, F, Cl, Br, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ou NR^e_2 ;

R^c é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} deuteroalquila, ou halo;

R^d é independentemente H ou F;

R^e , é independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-4} alquila, ou C_{1-4} deuteroalquila;

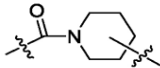
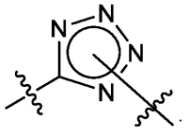
R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} deuteroalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-piperidinila, C_{0-3} alquil-pirrolidinila, C_{0-3} alquil-morfolinila, C_{0-3} alquil-pirrolidinila, em que a alquila, cicloalquila, piperidinila, pirrolidinila, ou morfolinila são independentemente substituídas com 0 a 2 de $=O$, halo, OH, C_{1-3} alquila, C_{1-3} deuteroalquila, fenila, ou fenil-O- C_{1-3} alquila;

L é $-C(O)NR^e-$; e

A é A^1 ou $-A^1-L^1-$, em que A^1 é C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} haloalquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} deuteroalquila, C_{1-6} haloalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-10} cicloalquil- C_{0-3} -alquila, C_{0-3} -alquil- C_{3-6} cicloalquil- C_{0-3} -alquila, C_{0-3} -alquil-imidazolila, C_{0-3} -alquil-pirrolidinila,

C_{0-3} -alquil-tetra-hidropiranila, C_{0-3} -alquil-piridinila, em que a pirrolidinila é substituída com 0 a 2 R^8 ;

L^1 é -O-, -C(O)-, -C(O)NR^e, -SO₂NH-, -C(O)O-, NR^e-C(O)-, -

SO₂- ou -N-R^e ou alternativamente, -1-A- é  ou .

R^2 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{0-3} alquil-fenila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, ou um C_{0-3} alquil-heterociclo de 3 a 6 membros que tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, S e O, em que qualquer um dos grupos fenila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a} ;

R^{2a} é halo, CN, =O, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, hidróxi- C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} deuteroalquila, C_{1-6} deuteroalcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-3} alquil- C_{3-6} cicloalquil- C_{0-3} alquila, C_{3-6} halocicloalquila, C_{3-6} cicloalcóxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcóxi-, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} deuteroalcóxi-, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} haloalcóxi-, C_{1-6} alcóxi- C_{1-3} alquil-, C_{3-6} cicloalcóxi- C_{1-3} alquil-, fenil-O-, C_{1-4} alquil-SO₂-, C_{3-6} cicloalquil-SO₂-, C_{6-10} aril-S-, NR⁶R⁶CO-, NR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁶-NH- C(O)O-, R⁷-OC(O)NH-, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, heterociclo-, heterociclo-O- heterociclo-CH₂-, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros que tem de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b} ;

R^{2b} , em cada ocorrência, é independentemente C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcóxi, hidróxi- C_{1-3} alcóxi, halo, C=O, C_{1-3} haloalquila, ou C_{1-3} haloalcóxi;

R^5 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alqui-

la, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R⁶ é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R⁷ é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R⁸ é F, =O ou C₁₋₃ alquila, e
n é 0, 1, ou 2.

[0020] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

L é -C(O)NR^e-; e

A é A¹ ou — A¹ -L¹ -, em que A¹ é C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ haloalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₀₋₃-alquila, C₀₋₃-alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃-alquila, C₀₋₃-alquil-imidazolila, C₀₋₃-alquil-pirrolidinila, C₀₋₃-alquil-tetrahidropiranila, C₀₋₃-alquil-piridinila, em que a pirrolidinila é substituída com 0 a 2 R⁸;

[0021] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R^a é H, Cl, F, ou C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi ou C₁₋₄ deuteroalcóxi;

R^b é H, C₁₋₃ alquila, ou C₁₋₃ alcóxi; e

R^c é H, ou C₁₋₄ alquila.

[0022] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

A¹ é C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, e C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila; e

L^1 é -O-, -C(O)-, -C(O)NR⁶- e -SO₂NH-.

[0023] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R^a é H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi ou C₁₋₄ deuteroalcóxi;

R^b é H, ou C₁₋₃ alquila; e

R^c é H.

[0024] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R^1 é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ deuteroalquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil- piperidinila, C₀₋₃ alquil-pirrolidinila, C₀₋₃ alquil-morfolinila, C₀₋₃ alquil-pirrolidinila, em que a alquila, cicloalquila, piperidinila, pirrolidinila, ou morfolinila são independentemente substituídas com 0 a 2 de =O, halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ deuteroalquila, ou NR^{1e}₂.

[0025] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

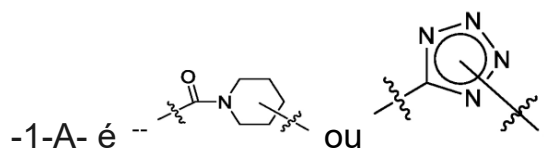
R^1 é C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ deuteroalquila, ou C₀₋₁ alquil-ciclopropila;

R^2 é C₁₋₆ alquila, fenila, (CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquila, ou um (CH₂)_n-heterociclo de 3 a 6 membros, em que o heterociclo é selecionado de morfolinila, tetra-hidro-2H-piranila, ou pirrolidinila, em que qualquer um dos grupos fenila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a} ; e

R^{2a} é F, Cl, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₃ deuteroalcóxi, C₁₋₂ haloalquila, C₁₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃ alquila, C₃₋₆ cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ deuteroalcóxi-, C₃₋₆ cicloalcóxi-C₁₋₃ alquil-, fenil C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₃₋₆

cicloalquil-SO₂-, NR⁶R⁶CO-, NR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁶-OC(O)-NH-, R⁷-NHC(O)-O-, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, -(CH₂)_n-piperizinila, -(CH₂)_n-morfolinila, em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b}.

[0026] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que



[0027] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R^a é H, Cl, F, ou C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi ou C₁₋₄ deuteroalcóxi;

R^b é H, C₁₋₃ alquila, ou C₁₋₃ alcóxi; e

R^c é H, ou C₁₋₄ alquila;

R¹ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ deuteroalquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-piperidinila, C₀₋₃ alquil-pirrolidinila, C₀₋₃ alquil-morfolinila, C₀₋₃ alquil-pirrolidinila, em que a alquila, cicloalquila, piperidinila, pirrolidinila, ou morfolinila são independentemente substituídas com 0 a 2 de =O, halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ deuteroalquila,

NR^{1e}₂;

R² é C₀₋₃alquil-fenila, C₀₋₃alquil-C₃₋₆ cicloalquila, ou um C₀₋₃alquil-heterociclo de 3 a 6 membros, em que o heterociclo é selecionado de morfolinila, tetra-hidro-2H- piranila, ou pirrolidinila, em que qualquer um dos grupos fenila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a}; e

R^{2a} é F, Cl, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₃ deuteroalcóxi, C₁₋₃ haloalquila, C₁₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃ alquila, C₃₋₆ cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil- C₁₋₃ alcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃

deuteroalcóxi-, C₃₋₆ cicloalcóxi-C₁₋₃ alquil-, fenil C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₃₋₆ cicloalquil-SO₂-, NR⁶R⁶CO-, NR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁶-OC(O)-NH-, R⁷-NHC(O)-O-, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, -(CH₂)_n-piperizinila, -(CH₂)_n-morfolinila, em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b}.

[0028] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que o composto é selecionado dos exemplos.

[0029] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R¹ é CH₂-ciclopropila, ciclopropila, CH₃, CD₃ ou CD₂CD₃.

[0030] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

L é -CONH-;

A é C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH;

R² é fenila substituída com 0 a 3 R^{2a}.

[0031] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R^{2a} é F, CH₃, OCH₃, CF₃ ou OCF₃.

[0032] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

L é -C(O)NH-;

A é A¹, em que A¹ é C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ haloalquila substitu-

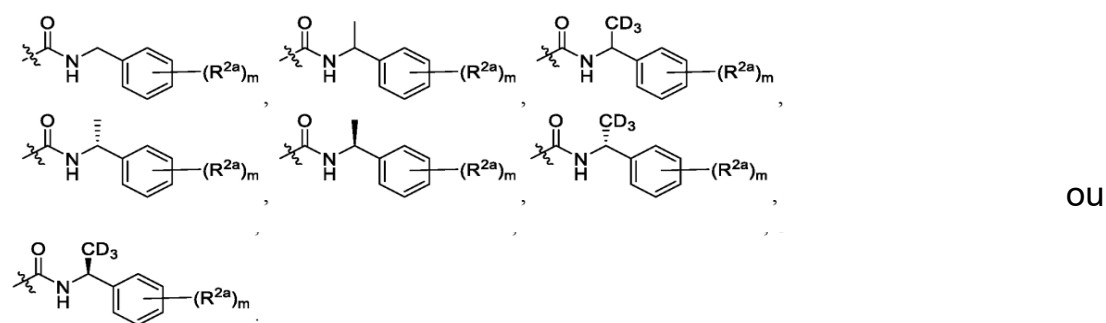
ida com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ haloalquil-, C₀₋₃ alquil-Cvio cicloalquil-C₀₋₃-alquil-, C₀₋₃-alquil-C₀₋₃ cicloalquil-C₀₋₃-alquila, -C₀₋₃-alquil-imidazolil-, -C₀₋₃-alquil-pirrolidinil-, C₀₋₃-alquil-tetra-hidropiranil-, -C₀₋₃-alquil-piridinil-, em que a pirrolidinila é substituída com 0 a 2 R⁸

[0033] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

R^{2a} é halo, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ haloalquil C₁₋₆ haloalcóxi, C₃₋₆ cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alcóxi-, fenil-O-, C₁₋₄ alquila-SO₂-, C₃₋₆ cicloalquil-SO₂-, -C(O)-R⁵, -NHC(O)-O-R⁷, -SO₂-R⁷, -SO₂NH-R⁵, heterociclo-, heterociclo-O-, heterociclo-CH₂-, em que o heterociclo é selecionado de tetra-hidro-2H-piranila, morfolinila, piperidinila, ou piperazinila, e em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b};

[0034] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

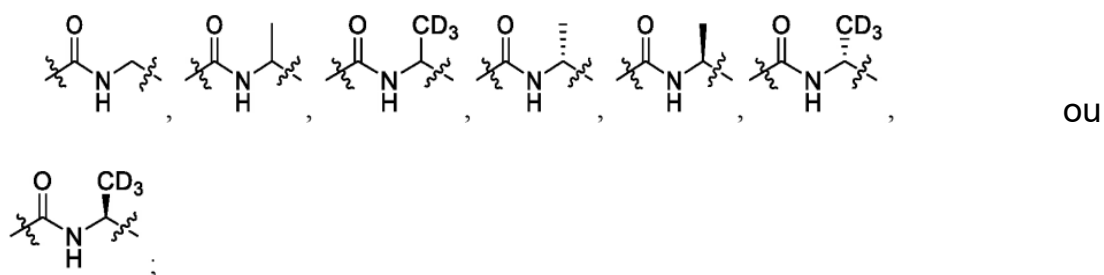
-L-A-R² é:



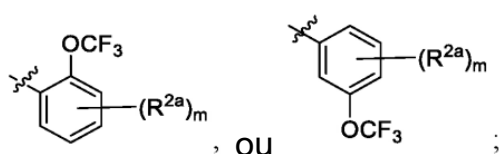
e m é 0, 1, 2 ou 3.

[0035] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que

-L-A- é



e R² é



e m é 0, 1, ou 2.

[0036] Outra modalidade fornece um composto de Fórmula (I), ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, em que o composto é selecionado dos exemplos.

[0037] A presente invenção está também direcionada às composições farmacêuticas úteis no tratamento de doenças associadas com modulação de quinase, incluindo a modulação de proteínas quinases de interação com o receptor, tal como RIPK1, compreendendo compostos de Fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

[0038] A invenção também se refere aos métodos de tratamento de doenças associadas com modulação de quinase, incluindo a modulação de proteínas quinases de interação com o receptor, tal como RIPK1, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula (I).

[0039] A presente invenção também fornece processos e intermediários para preparação dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos.

[0040] A presente invenção também fornece um método para o tratamento de doenças proliferativas, doenças alérgicas, doenças autoimunes e doenças inflamatórias e doenças fibróticas, compreendendo administrar a um hospedeiro em necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos.

[0041] A presente invenção também fornece um método para o tratamento de uma doença, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), em que a doença é doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, esclerose múltipla (EM), rejeição de transplante, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), ou reperfusão isquêmica.

[0042] A presente invenção também fornece um método de tratamento de uma condição compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), em que a condição é selecionada de lúpus eritematoso sistêmico (SLE), esclerose múltipla (EM), rejeição de transplante, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis, linfoma de célula B, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite psoriática, vasculites múltiplas, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), miastenia grave, rinite alérgica, esclerose múltipla (EM), rejeição de transplante, diabetes tipo 1, nefrite membranosa, anemia hemolítica autoimune, tireoidite autoimune, doenças da aglutinina fria e quente, síndrome de Evan, síndrome urêmica hemolítica/ púrpura trombocitopênica trombótica (HUS/TTP), sarcoidose, síndrome de Sjogren,

neuropatias periféricas, pênfigo vulgar, asma, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), ou reperfusão isquêmica.

[0043] A presente invenção também fornece um método de tratamento de uma condição compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), em que a condição é selecionada de necrose de macrófago em desenvolvimento de aterosclerose, inflamação induzida por vírus, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e lesão hepática induzida por etanol, neurodegeneração tal como descolamento da retina, degeneração retinal, degeneração macular relacionada à idade úmida e seca (AMD), isquemia, esclerose lateral amiotrófica (ELA), e doença de Gaucher.

[0044] A presente invenção também fornece um método de tratamento de uma condição compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), em que a condição é selecionada de doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase, artrite reumatoide (RA), insuficiência cardíaca, e esteato-hepatite não alcoólica (NASH).

[0045] A presente invenção também fornece um método de tratamento de uma condição compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), em que a condição é selecionada de doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, e psoríase.

[0046] A presente invenção também fornece um método de tratamento de uma condição compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), em que a condição é selecionada de esteato-hepatite não alcoólica (NASH), e reperfusão isquêmi-

ca.

[0047] A presente invenção também fornece um método para o tratamento de artrite reumatoide, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I),

[0048] A presente invenção também fornece um método de tratamento de doenças, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em combinação com outros agentes terapêuticos.

[0049] A presente invenção também fornece os compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, para uso em terapia.

[0050] Em outra modalidade, compostos de Fórmula (I), são selecionados de exemplos exemplificados ou combinações de exemplos exemplificados ou outras modalidades aqui.

[0051] A presente invenção também fornece o uso dos compostos da presente invenção ou estereoisômeros, tautômeros, isótopos, sais, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ou profármacos dos mesmos, para a preparação de um medicamento para o tratamento de cânceres, uma doença alérgica, uma doença autoimune ou uma doença inflamatória.

[0052] A presente invenção pode ser apresentada em outras formas específicas sem afastar-se do espírito ou atributos essenciais da mesma. Esta invenção abrange todas as combinações de aspectos preferidos e/ou modalidades da invenção observadas aqui. É entendido que quaisquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser consideradas em conjunção com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. Deve-se en-

tender também que cada elemento individual das modalidades é sua própria modalidade independente. Além disso, qualquer elemento de uma modalidade destina-se a ser combinada com quaisquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

[0053] A seguir estão as definições dos termos usados neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas. A definição inicial fornecida para um grupo ou termo aqui se aplica a tal grupo ou termo por todo o relatório descritivo e reivindicações, individualmente ou como parte de outro grupo, a menos que de outro modo indicado.

[0054] Quando qualquer variável (por exemplo, R^3) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência. Desse modo, por exemplo, se um grupo é mostrado ser substituído com 0 a 2 R^3 , então o referido grupo pode opcionalmente ser substituído com até dois grupos R^3 e R^3 em cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R^3 . Além disso, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[0055] Quando uma ligação a um substituinte é mostrada atravessar uma ligação conectando dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo pelo qual tal substituinte está ligado ao resto do composto de uma determinada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[0056] Nos casos em que existem átomos de nitrogênio (por exemplo, aminas) em compostos da presente invenção, estes podem ser convertidos em N-óxidos por tratamento com um agente oxidante

(por exemplo, MCPBA e/ou peróxidos de hidrogênio) para produzir outros compostos desta invenção. Assim, todos os átomos de nitrogênio apresentados e reivindicados são considerados abranger tanto o nitrogênio mostrado quanto seu derivado de N-óxido ($N \rightarrow O$).

[0057] De acordo com uma convenção usada na técnica,



é usado nas fórmulas estruturais aqui para descrever a ligação que é o ponto de ligação da porção ou substituinte ao núcleo ou estrutura principal.

[0058] Um traço "-" que não está entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de ligação para um substituinte. Por exemplo, -CONH₂ é ligado através do átomo de carbono.

[0059] O termo "opcionalmente substituído" em referência a uma porção particular do composto de Fórmula (I), (por exemplo, um grupo heteroarila opcionalmente substituída) refere-se a uma porção tendo 0, 1, 2 ou mais substituintes. Por exemplo, "alquila opcionalmente substituída" abrange tanto "alquila" quanto "alquila substituída", como definido abaixo. Será entendido por aqueles versados na técnica, com relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, que tais grupos não se destinam a introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que são estericamente impraticáveis, sinteticamente inviáveis e/ou inerentemente instáveis.

[0060] Como usado aqui, o termo "alquila" ou "alquilenos" destina-se a incluir tanto grupos hidrocarboneto alifático saturado de cadeia ramificada quanto de cadeia linear tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "C₁₋₁₀ alquila" (ou alquilenos), destina-se a incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, e C₁₀ alquila. Adicionalmente, por exemplo, "C₁₋₆ alquila" significa alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquila podem ser não substituídos ou substituídos de modo que um ou mais de seus hidrogênios sejam

substituídos por outro grupo químico. Grupos alquila exemplares incluem, porém não estão limitados a, metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila), e similares.

[0061] Quando o termo "alquila" é usado juntamente com outro grupo, tal como em "arilalquila", esta conjunção define com mais especificidade pelo menos um dos substituintes que a alquila substituída conterá. Por exemplo, "arilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído como acima definido onde pelo menos um dos substituintes é uma arila, tal como benzila. Desse modo, o termo aril(C₀₋₄)alquila inclui uma alquila inferior substituída tendo pelo menos um substituinte de arila e também inclui uma arila diretamente ligada a outro grupo, isto é, aril(C₀)alquila. O termo "heteroarilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído como acima definido onde pelo menos um dos substituintes é uma heteroarila.

[0062] "Alquenila" ou "alquenileno" destina-se a incluir cadeias hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada e tendo uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C₂₋₆ alquenila" (ou alquenileno), destina-se a incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅, e C₆ alquenila. Exemplos de alquenila incluem, porém não estão limitados a, etenila, 1-propenila, 2-propenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 2-metil-2-propenila, 4-metil-3-pentenila, e similares.

[0063] "Alquinila" ou "alquinileno" destina-se a incluir cadeias hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada e tendo uma ou mais ligações triplas de carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "C₂₋₆ alquinila" (ou alquinileno), destina-se a incluir grupos C₂, C₃, C₄, C₅, e C₆ alquinila;

tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e similares.

[0064] Quando referência é feita a um grupo alquenila, alquinila, alquilenos, alquilenos, ou alquinilenos substituídos, estes grupos são substituídos com um a três substituintes como acima definido para grupos alquila substituídos.

[0065] O termo "alcóxi" refere-se a um átomo de oxigênio substituído por alquila ou alquila substituída, como definido aqui. Por exemplo, o termo "alcóxi" inclui o grupo $-O-C_{1-6}$ alquila, tal como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi, *terc*-butóxi, pentóxi, 2-pentilóxi, isopentóxi, neopentóxi, hexóxi, 2-hexóxi, 3-hexóxi, 3-metilpentóxi, e similares. "Alcóxi inferior" refere-se aos grupos alcóxi tendo de um a quatro carbonos.

[0066] Deve-se entender que as seleções para todos os grupos, incluindo, por exemplo, alcóxi, tioalquila, e aminoalquila, serão feitas por alguém versado no campo para fornecer compostos estáveis.

[0067] O termo "substituído", como usado aqui, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo ou grupo designado são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado não seja excedida. Quando a substituinte é oxo, ou ceto, (isto é, $=O$) então 2 hidrogênios no átomo são substituídos. Substituintes de ceto não estão presentes nas porções aromáticas. A menos que de outro modo especificado, substituintes são nomeados na estrutura núcleo. Por exemplo, deve-se entender que quando (cicloalquil)alquila é listada como um substituinte possível, o ponto de ligação deste substituinte à estrutura núcleo é na porção alquila. Ligações duplas de anel, como usado aqui, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos de anel adjacentes (por exemplo, $C=C$, $C=N$, ou $N=N$).

[0068] Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis

ou intermediários sintéticos úteis. Um composto estável ou estrutura estável destina-se a implicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento de uma mistura de reação a um grau útil de pureza e formulação subsequente em um agente terapêutico eficaz. É preferido que os compostos presentemente recitados não contenham um grupo N-halo, $S(O)_2H$, ou $S(O)H$.

[0069] O termo "carbociclila" ou "carbocíclico" refere-se a um anel monocíclico ou bicíclico saturado ou insaturado ou parcialmente insaturado, em que todos os átomos de todos os anéis são carbono. Desse modo, o termo inclui anéis cicloalquila e arila. Carbociclos monocíclicos têm de 3 a 6 átomos de anel, ainda mais tipicamente 5 ou 6 átomos de anel. Carbociclos bicíclicos têm de 7 a 12 átomos de anel, por exemplo, dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6], ou 9 ou 10 átomos de anel dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6]. Exemplos de tais carbociclos incluem, porém não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-heptenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, adamantila, ciclo-octila, ciclo-octenila, ciclo-octadienila, [3.3.0]biciclo-octano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano, [2.2.2]biciclo-octano, fluorenila, fenila, naphthila, indanila, adamantila, antracenila, e tetrahidronaftila (tetralina). Como mostrado acima, anéis em ponte são também incluídos na definição de carbociclo (por exemplo, [2.2.2]biciclo-octano). Carbociclos, podem incluir ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e fenila. Quando o termo "carbociclo" é usado, é destinado incluir "arila". Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. Ligações em ponte preferidas são um ou dois átomos de carbono. Observa-se que uma ligação em ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel bicíclico. Quando um anel é ligado em ponte, os substituintes recitados para o anel podem também estar presentes

na ligação em ponte.

[0070] O termo "arila" refere-se aos grupos hidrocarboneto monocíclicos ou bicíclicos aromáticos tendo de 6 a 12 átomos de carbono na porção anel, tais como grupos fenila e naftila, cada um dos quais pode ser substituído. Um grupo arila preferido é fenila opcionalmente substituída.

[0071] O termo "cicloalquila" refere-se aos grupos alquila ciclizados, incluindo sistema de anel mono-, bi- ou policíclicos. C₃₋₇ cicloalquila destina-se a incluir grupos C₃, C₄, C₅, C₆, e C₇ cicloalquila. Grupos cicloalquila exemplares incluem, porém não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexil, norbornila, e similares, que podem opcionalmente ser substituídos em quaisquer átomos disponíveis dos anéis.

[0072] Os termos "heterocicloalquila", "heterociclo", "heterociclo", "heterocíclico", ou "heterociclila" podem ser usados alternadamente e se referem aos grupos monocíclicos de 3 a 7 membros aromáticos ou não aromáticos, substituídos e não substituídos, grupos bicíclicos de 7 a 11 membros e grupos tricíclicos de 10 a 15 membros, em que pelo menos um dos anéis tem pelo menos um heteroátomo (O, S ou N), o referido heteroátomos contendo anel preferivelmente tendo de 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, e N. Cada anel de tal grupo contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio, contanto que o número total de heteroátomos em cada anel é quatro ou menos, e também contanto que o anel contenha pelo menos um átomo de carbono. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quaternizados. Os anéis fundidos que completam os grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados ou insaturados. O grupo heterociclo pode

ser ligado em qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível. O termo "heterociclo" inclui grupos "heteroarila". Quando a valência permite, se o referido outro anel é cicloalquila ou heterociclo, ele é adicionalmente substituído opcionalmente com =O (oxo).

[0073] Grupos heterocíclica monocíclica exemplares incluem azetidina, pirrolidinila, oxetanila, imidazolinila, oxazolidinila, isoxazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 1-piridonila, 4-piperidonila, tetra-hidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfons, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienila e similares, incluindo os grupos exemplares listados sob "heteroarila". Grupos heterociclo bicíclicos exemplares incluem quinuclidinila.

[0074] O termo "heteroarila" refere-se aos grupos monocíclicos de 5 ou 6 membros aromáticos substituídos e não substituídos, grupos bicíclicos de 9 ou 10 membros e grupos tricíclicos de 11 a 14 membros que têm pelo menos um heteroátomo (O, S ou N) em pelo menos um dos anéis, o referido anel contendo heteroátomo preferivelmente tendo de 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de O, S, e N. Cada anel do grupo heteroarila contendo um heteroátomo pode conter um ou dois átomos de oxigênio ou enxofre e/ou de um a quatro átomos de nitrogênio contanto que o número total de heteroátomos em cada anel é quatro ou menos e cada anel tem pelo menos um átomo de carbono. Os anéis fundidos que completam os grupos bicíclicos e tricíclicos podem conter apenas átomos de carbono e podem ser saturados, parcialmente saturados ou insaturados. Os átomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quaternizados. Grupos heteroarila que são bicíclicos ou tricíclicos devem incluir pelo menos um anel totalmente aromático, porém outro anel ou anéis fundidos podem ser aromáticos ou não

aromáticos. O grupo heteroarila pode ser ligado em qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível de qualquer anel. Quando a valência permite, se o referido outro anel é cicloalquila ou heterociclo, ele é adicionalmente substituído opcionalmente com =O (oxo).

[0075] Grupos heteroarila monocíclicos exemplares incluem pirrolila, pirazolila, pirazolinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, furanila, tienila, oxadiazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila e similares.

[0076] Grupos heteroarila bicíclicos exemplares incluem indolila, benzotiazolila, benzodioxolila, benzoxazolila, benzotienila, quinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofuranila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridila, di-hidroisoindolila, tetra-hidroquinolinila e similares.

[0077] Grupos heteroarila tricíclicos exemplares incluem carbazolila, benzindolila, fenantrollinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e similares.

[0078] A menos que de outro modo indicado, quando referência é feita a uma arila especificamente nomeada (por exemplo, fenila), cicloalquila (por exemplo, ciclo-hexila), heterociclo (por exemplo, pirrolidinila, piperidinila e morfolinila) ou heteroarila (por exemplo, tetrazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tiazolila, e furila), a referência destina-se a incluir anéis tendo de 0 a 3, preferivelmente 0 a 2, substituintes, como apropriado.

[0079] O termo "halo" ou "halogênio" refere-se a cloro, bromo, flúor e iodo.

[0080] O termo "haloalquila" significa uma alquila substituída tendo um ou mais substituintes de halo. Por exemplo, "haloalquila" inclui mono, bi e trifluorometila.

[0081] O termo "haloalquila" significa uma alquila substituída tendo

um ou mais substituintes de halo. Por exemplo, "haloalquila" inclui mono, bi e trifluorometila.

[0082] O termo "haloalcóxi" significa um grupo alcóxi tendo um ou mais substituintes de halo. Por exemplo, "haloalcóxi" inclui OCF_3 .

[0083] O termo "deuteroalquila" significa uma alquila substituída tendo um ou mais átomos de deutério. Por exemplo, o termo "deuteroalquila" inclui mono, bi e trideuterometila.

[0084] O termo "heteroátomos" deve incluir oxigênio, enxofre e nitrogênio.

[0085] Quando o termo "insaturado" é usado aqui para referir-se a um anel ou grupo, o anel ou grupo pode ser totalmente insaturado ou parcialmente insaturado.

[0086] Alguém versado no campo entenderá que, quando a designação " CO_2 " é usada aqui, esta destina-se a referir-se ao grupo $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—}$.

[0087] Por todo o relatório descritivo, os grupos e substituintes dos mesmos podem ser escolhidos por alguém versado no campo para fornecer porções e compostos estáveis e compostos úteis como compostos e/ou compostos intermediários farmaceuticamente aceitáveis úteis na preparação de compostos farmaceuticamente aceitáveis.

[0088] Os compostos de fórmula (I) podem existir em uma forma livre (sem nenhuma ionização) ou podem formar sais que estão também dentro do escopo desta invenção. A menos que de outro modo indicado, referência a um composto inventivo é entendida incluir referência à forma livre e aos sais dos mesmos. O termo "sal(s)" significa sais acídicos e/ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicos e/ou orgânicos. Além disso, o termo "sal(s)" pode incluir zwitterions (sais internos), por exemplo, quando um composto de Fórmula (I), contém tanto uma porção básica, quanto uma amina ou um anel de piridina ou imidazol, quanto uma porção acídica, tal como um ácido carboxílico. São preferidos sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não

tóxicos, fisiologicamente aceitáveis), tais como, por exemplo, sais de metal e amina aceitáveis, nos quais o cátion não contribui significativamente para a toxicidade ou atividade biológica do sal. No entanto, outros sais podem ser úteis, por exemplo, nas etapas de isolamento ou purificação que podem ser empregados durante a preparação, e desse modo, são contemplados no escopo da invenção. Sais de compostos de fórmula (I) podem ser formados, por exemplo, pela reação de um composto de fórmula (I) com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio como aquele em que o sal precipita ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

[0089] Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos (tais como aqueles formados com ácido acético ou ácido tri-haloacético, por exemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, diglucuronatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos (formados com ácido clorídrico), hidrobrometodos (formados com brometo de hidrogênio), hidriodetos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos (formados com ácido maleico), metanossulfonatos (formados com ácido metanossulfônico), 2-naftalenossulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tais como aqueles formados com ácido sulfúrico), sulfonatos (tais como aqueles mencionados aqui), tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos, tais como tosilatos, undecanoatos, e similares.

[0090] Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal de álcali, tais como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metal alcalino-terroso, tais como sais de cálcio e magnésio; sais de bário,

zinco e alumínio; sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas), tais como triálquilaminas, tais como trietilamina, procaína, dibenzilamina, N-benzil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenziletileno-diamina, de-hidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, diciclo-hexilamina ou aminas e sais farmaceuticamente aceitáveis similares com aminoácidos, tais como arginina, lisina e similares. Grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila), dialquil sulfatos (por exemplo, dimetil, dietil, dibutil, e diamil sulfatos), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila), haletos de aralquila (por exemplo, brometos de benzila e fenetila), e outros. Em uma modalidade, sais incluem sais de mono-hidrocloreto, hidrogensulfato, metanossulfonato, fosfato ou nitrato.

[0091] A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para referir-se àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, dentro do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, compatível com uma relação risco/benefício razoável.

[0092] Como usado aqui, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se aos derivados dos compostos descritos, em que o composto de origem é modificado preparando os sais de ácido ou base do mesmo. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados a, sais de ácidos minerais ou orgânicos de grupos básicos, tais como aminas; e alcalinos ou sais orgânicos de grupos ácidos, tais como ácidos carboxílicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio

quaternário do composto de origem formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, hidrobrômico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico e nítrico; e os sais preparados de ácidos orgânicos, tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanodissulfônico, oxálico, e isetiônico e similares.

[0093] Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados do composto de origem que contém uma porção básica ou acídica por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo as formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, a descrição do qual é pelo presente incorporada por referência.

[0094] Todos os estereoisômeros dos compostos da presente invenção são contemplados, tanto em mistura como na forma pura ou substancialmente pura. Estereoisômeros podem incluir compostos que são isômeros ópticos através da posse de um ou mais átomos quirais, bem como compostos que são isômeros ópticos em virtude da rotação limitada sobre uma ou mais ligações (atropisômeros). A definição de compostos de acordo com a invenção abrange todos os estereoisômeros possíveis e suas misturas. Ela muito particularmente abrange as formas racêmicas e os isômeros ópticos isolados tendo a atividade es-

pecificada. As formas racêmicas podem ser resolvidas por métodos físicos, tais como, por exemplo, cristalização fracionada, separação ou cristalização de derivados diastereoméricos ou separação por cromatografia em coluna quiral. Os isômeros ópticos individuais podem ser obtidos dos racematos a partir dos métodos convencionais, tais como, por exemplo, a formação de sal com um ácido opticamente ativo seguido de cristalização.

[0095] A presente invenção destina-se a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, porém números de massa diferentes. Por meio de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem deutério e trítio. Por exemplo, um substituinte de alquila é destinado a abranger grupos alquila que têm hidrogênio, deutério e/ou alguma combinação dos mesmos. Isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C . Compostos isotopicamente rotulados da invenção podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou por processos análogos àqueles descritos aqui, usando um reagente isotopicamente rotulado apropriado no lugar do reagente não rotulado de outro modo empregado.

[0096] Profármacos e solvatos dos compostos inventivos são também contemplados. O termo "profármaco" significa um composto que, na administração a um indivíduo, sofre conversão química por processos metabólicos ou químicos para produzir um composto da fórmula (I), e/ou um sal e/ou solvato dos mesmos. Qualquer composto que será convertido *in vivo* para fornecer o agente bioativo (por exemplo, o composto para a fórmula (I)) é um pró-fármaco dentro do escopo e espírito da invenção. Por exemplo, compostos contendo um grupo carboxí podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis que servem como profármacos sendo hidrolisados no corpo para produzir os com-

postos de fórmula (I) *per se*. Tais profármacos são preferivelmente administrados oralmente, pois a hidrólise em muitos casos ocorre principalmente sob a influência das enzimas digestivas. A administração parenteral pode ser usada onde o éster *per se* é ativo, ou nos casos onde a hidrólise ocorre no sangue. Exemplos de ésteres fisiologicamente hidrolisáveis de compostos de Fórmula (I) incluem C₁₋₆ alquilbenzila, 4-metoxibenzila, indanila, ftalila, metoximetila, C₁₋₆ alcanoilóxi-C₁₋₆alquila, por exemplo, acetoximetila, pivaloiloximetila ou

propioniloximetila, C₁₋₆alcóxicarbonilóxi-C₁₋₆alquila, por exemplo, metoxicarbonil-oximetila ou etoxicarboniloximetila, gliciloximetila, fenilgliciloximetila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metila e outros ésteres fisiologicamente hidrolisáveis bem conhecidos usados, por exemplo, nas técnicas de penicilina e cefalosporina. Tais ésteres podem ser preparados por técnicas convencionais conhecidas na técnica.

[0097] Várias formas de profármacos são bem conhecidas na técnica. Para exemplos de tais derivados de profármacos, veja:

a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); e

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), cada um dos quais é incorporado aqui por referência.

[0098] Os compostos de fórmula (I) e sais dos mesmos podem existir em sua forma tautomérica, na qual os átomos de hidrogênio são transpostos para outras partes das moléculas e as ligações químicas entre os átomos das moléculas são consequentemente rearranjadas. Deve-se entender que todas as formas tautoméricas, na medida em

que possam existir, estão incluídas na invenção.

[0099] Os compostos desta invenção podem ter um ou mais centros assimétricos. A menos que de outro modo indicado, todas as formas quirais (enantioméricas e diastereoméricas) e racêmicas de compostos da presente invenção são incluídos na presente invenção. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N, e similares também podem estar presentes nos compostos, e todos tais isômeros estáveis são contemplados na presente invenção. Os isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Os presentes compostos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. É bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, tais como por resolução de formas racêmicas ou por síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos. Todas as formas quirais, (enantioméricas e diastereoméricas) e racêmicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são pretendidas, a menos que a estereoquímica específica ou forma isomérica seja especificamente indicada. Todos os isômeros geométricos, tautômeros, atropisômeros, hidratos, solvatos, polimorfos, e formas isotopicamente rotuladas dos compostos aqui referidos, e misturas dos mesmos, são considerados dentro do escopo da presente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica.

UTILIDADE

[00100] Os compostos da invenção modulam a atividade de quinase, incluindo a modulação de RIPK1. Consequentemente, os compostos de Fórmula (I) têm utilidade no tratamento de condições associadas com a modulação de atividade de quinase, e particularmente a inibição seletiva de atividade de RIPK1. Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I) têm seletividade vantajosa para a atividade

de RIPK1 preferivelmente de pelo menos 20 vezes a mais de 1.000 vezes mais seletiva do que outras quinases.

[00101] Como usados aqui, os termos "tratar" ou "tratamento" abrangem o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um humano, e incluem:

(a) prevenir ou retardar a ocorrência de um estado de doença em um mamífero, em particular, quando tal mamífero é predisposto a um estado de doença, mas ainda não foi diagnosticado como tendo-a;

(b) inibir um estado de doença, isto é, deter seu desenvolvimento; e/ou

(c) obter uma redução total ou parcial dos sintomas ou estado de doença, e/ou aliviar, melhorar, diminuir ou curar uma doença ou distúrbio e/ou seus sintomas.

[00102] Em vista de sua atividade como inibidores seletivos de RIPK1, os compostos de Fórmula (I) são úteis no tratamento de condições associadas com RIPK1 incluindo, porém não limitadas a, doenças inflamatórias, tais como doença de Crohn e colite ulcerativa, doença inflamatória do intestino, asma, doença do enxerto contra hospedeiro, doença pulmonar obstrutiva crônica;

doenças autoimunes tais como doença de Grave, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase; distúrbios ósseos destrutivos tais como doença de reabsorção óssea, osteoartrite, osteoporose, distúrbio ósseo relacionado com mieloma múltiplo; distúrbios proliferativos, tais como leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica; distúrbios angiogênicos, tais como distúrbios angiogênicos incluindo tumores sólidos, neovascularização ocular, e hemangiomas infantis; doenças infecciosas, tais como sepse, choque séptico, e Shigellose; doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, ALS, isquemias cerebrais ou doença

neurodegenerativa causada por lesão traumática, doenças oncológicas e virais, tais como melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, e infecção por HIV e renite por CMV, AIDS; condições fibróticas tais como, esteato-hepatite não alcoólica (NASH); e condições cardíacas tais como, reperfusão isquêmica; respectivamente.

[00103] Mais particularmente, as condições ou doenças específicas que podem ser tratadas com os compostos inventivos incluem, sem limitação, pancreatite (aguda ou crônica), asma, alergias, síndrome da angústia respiratória em adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica, glomerulonefrite, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, tiroidite crônica, doença de Grave, autoimune gastritis, diabetes, anemia hemolítica autoimune, neutropenia autoimune, trombocitopenia, dermatite atópica, hepatite crônica ativa, miastenia grave, ELA, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase, doença do enxerto contra o hospedeiro, reação inflamatória induzida por endotoxina, tuberculose, aterosclerose, degeneração muscular, caquexia, artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite da rubéola, sinovite aguda, doença pancreática das células b; doenças caracterizadas por infiltração massiva de neutrófilos; rheumatoid spondylitis, gouty arthritis e outras condições artríticas, malária cerebral, doença inflamatória pulmonar crônica, silicose, sarcoise pulmonar, doença de reabsorção óssea, rejeições de aloenxerto, febre e mialgias devido à infecção, caquexia secundária à infecção, formação de meloide, formação de tecido cicatricial, colite ulcerativa, pirese, influenza, osteoporose, osteoartrite, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, sepse, choque séptico, e Shigelose; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais ou doença neurodegenerativa causada por lesão traumática; distúrbios angiogênicos incluindo tumores sólidos, neovas-

cularização ocular, e hemangiomas infantis; doenças virais incluindo infecção por hepatite aguda (incluindo hepatite A, hepatite B e hepatite C), infecção por HIV e renite por CMV, AIDS, ARC ou malignidade e herpes; acidente vascular cerebral, isquemia miocárdica, isquemia em acidente vascular cerebral, ataques cardíacos, hiposia de órgãos, hiperplasia vascular, lesão de reperfusão cardíaca e renal, trombose, hipertrofia cardíaca, agregação plaquetária induzida por trombina, endotoxemia e/ou síndrome do choque tóxico, condições associadas com prostaglandina endoperoxidase sintase-2 , e pênfigo vulgar. Métodos preferidos de tratamento são aqueles em que a condição é selecionada de doença inflamatória do intestino, doença de Crohn e colite ulcerativa, rejeição ao aloenxerto, artrite reumatoide, psoríase, espondilite anquilosante, artrite psoriática, e pênfigo vulgar, e esteato-hepatite não alcoólica (NASH), e reperfusão isquêmica. Alternativamente, métodos preferidos de tratamento são aqueles em que a condição é selecionada de lesão por reperfusão isquêmica, incluindo lesões por reperfusão isquêmica cerebral decorrentes de acidente vascular cerebral e lesão por reperfusão isquêmica cardíaca decorrente de infarto do miocárdio.

[00104] Quando os termos "condição associada com RIPK1" ou "doença ou distúrbio associado com RIPK1" são usados aqui, cada qual destina-se a abranger todas as condições identificadas acima como se repetido longamente, bem como qualquer outra condição que é afetada por atividade de RIPK1 quinase.

[00105] A presente invenção desse modo fornece métodos para o tratamento de tais condições, compreendendo administrar ao indivíduo em necessidade dos mesmos uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal dos mesmos. "Quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se a incluir uma quantidade de um composto da presente invenção que é eficaz quando ad-

ministrada sozinha ou em combinação para inibir RIPK1.

[00106] Os métodos de tratamento de condições associadas com RIPK1 quinase podem compreender administrar compostos de Fórmula (I) sozinhos ou em combinação com uns com os outros e/ou outros agentes terapêuticos úteis no tratamento de tais condições. Consequentemente, "quantidade terapeuticamente eficaz" destina-se também a incluir uma quantidade da combinação de compostos reivindicados que é eficaz para inibir RIPK1 e/ou tratar doenças associadas com RIPK1.

[00107] Exemplares de tais outros agentes terapêuticos incluem corticosteroides, rolipram, calfoestina, fármacos anti-inflamatórios supressores de citocina (CSAIDs), Interleucina-10, glicocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, e outros supressores; inibidores de translocação nuclear, tais como desoxispergualina (DSG); fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), tais como ibuprofeno, celecoxib e rofecoxib; esteroides tais como prednisona ou dexametasona; anticorpos anti-inflamatórios, tais como vedolizumab e ustecinumab, inibidores da quinase anti-inflamatória, tais como inibidores de TYK2, agentes antivirais tal como abacavir; agentes antiproliferativos, tais como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos, tais como azathioprina e ciclofosfamida; inibidores de TNF- α tal como tenidap, anticorpos anti-TNF ou receptor solúvel de TNF, rapamicina (sirolimus ou Rapamune) ou derivados dos mesmos, e agonistas de FGF21.

[00108] Os outros agentes terapêuticos acima, quando empregados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser usados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas no Physicians' Desk Reference (PDR) ou como de outro modo determinado por alguém versado na técnica. Nos métodos da presente invenção, tais outros agentes terapêuticos podem ser administrados antes de, simulta-

neamente com, ou após a administração dos compostos inventivos. A presente invenção também fornece composições farmacêuticas capazes de tratar condições associadas com RIPK1 quinase, incluindo condições mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ e TNF- α , como acima descrito.

[00109] As composições inventivas podem conter outros agentes terapêuticos como acima descrito e podem ser formuladas, por exemplo, empregando veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais, bem como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejada (por exemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acordo com técnicas tais como aquelas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica.

[00110] Consequentemente, a presente invenção também inclui composições que compreendem um ou mais compostos de Fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00111] Um "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se aos meios geralmente aceitos na técnica para a liberação de agentes biologicamente ativos para animais, em particular, mamíferos. Veículos farmaceuticamente aceitáveis são formulados de acordo com diversos fatores, bem dentro do alcance daqueles versados na técnica. Estes incluem, sem limitação, a natureza do tipo e do agente ativo a ser formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo o agente deve ser administrada; a via de administração pretendida da composição; e, a indicação terapêutica sendo direcionada. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem meios líquidos aquosos e não aquosos, bem como uma variedade de formas de dosagem sólidas e semissólidas. Tais veículos podem incluir uma série de ingredientes e aditivos diferentes além do agente ativo, tais ingredientes adicionais sendo incluídos na formulação por uma variedade de razões, por exemplo, estabi-

lização do agente ativo, ligantes, etc., bem conhecidos por aqueles versados na técnica. As descrições de veículos farmaceuticamente adequados e fatores envolvidos em sua seleção, são encontradas em uma variedade de fontes facilmente disponíveis tais como, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., 1985, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

[00112] Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados por qualquer meio adequado para a condição a ser tratada, que pode depender da necessidade de tratamento específico de sítio ou quantidade de fármaco a ser liberada. Administração tópica é geralmente preferida para doenças relacionadas à pele, e tratamento sistemático preferido para condições cancerosas ou pré-cancerosas, embora outros modos de liberação sejam contemplados. Por exemplo, os compostos podem ser oralmente liberados, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, ou formulações líquidas incluindo xaropes; topicamente, tal como na forma de soluções, suspensões, géis ou pomadas; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraesternal ou técnicas de infusão (por exemplo, como soluções ou suspensões injetáveis estéreis aquosas ou não aquosas); nasalmente, como por inalação de spray; topicamente, tal como em forma de creme ou pomada; retalmente tal como em forma de supositórios; ou lipossomalmente. Formulações de unidades de dosagem contendo veículos ou diluentes não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis podem ser administradas. Os compostos podem ser administrados em uma forma adequada para liberação imediata ou liberação prolongada. Liberação imediata ou liberação prolongada pode ser obtida com composições farmacêuticas adequadas ou, particularmente no caso de liberação prolongada, com dispositivos tais como implantes subcutâneos ou bombas osmóticas.

[00113] Composições exemplares para administração tópica inclu-

em um veículo tópico, tal como PLASTIBASE® (óleo mineral gelificado com polietileno).

[00114] Composições exemplares para administração oral incluem suspensões que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina para conferir volume, ácido algínico ou alginato de sódio como agente de suspensão, metilcelulose como intensificador de viscosidade e adoçantes ou aromatizantes tais como aqueles conhecidos na técnica; e os comprimidos de liberação imediata que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e/ou lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes, tais como aqueles conhecidos na técnica. Os compostos inventivos podem também ser oralmente liberados por administração sublingual e/ou bucal, por exemplo, com comprimidos moldados, prensados ou liofilizados. Composições exemplares podem incluir diluentes de rápida dissolução, tais como manitol, lactose, sacarose e/ou ciclodextrinas. Podem ser também incluídos em tais formulações excipientes de alto peso molecular, tais como celulosas (AVICEL®) ou polietilenoglicóis (PEG); um excipiente para auxiliar a adesão da mucosa, tal como hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC), carboximetil celulose de sódio (SCMC), e/ou copolímero de anidrido maleico (por exemplo, GANTREZ®); e agentes para controlar a liberação, tal como copolímero poliacrílico (por exemplo, CARBOPOL 934®). Lubrificantes, deslizantes, aromatizantes, agentes corantes e estabilizantes também podem ser adicionados para facilidade de fabricação e uso.

[00115] Composições exemplares para aerossol nasal ou administração por inalação incluem soluções que podem conter, por exemplo, álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para realçar a absorção e/ou biodisponibilidade, e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão, tais como aqueles conhecidos

na técnica.

[00116] Composições exemplares para administração parenteral incluem soluções ou suspensões injetáveis que podem conter, por exemplo, diluentes não tóxicos, parentericamente aceitáveis adequados ou solventes, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, uma solução isotônica de cloreto de sódio, ou outros agentes dispersantes ou umectantes e de suspensão adequados, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos, e ácidos graxos, incluindo ácido oleico.

[00117] Composições exemplares para administração retal incluem supositórios que podem conter, por exemplo, excipientes adequados não irritantes, tais como manteiga de cacau, ésteres de glicerídeos sintéticos ou polietilenoglicóis, que são sólidos em temperaturas normais, porém se liquefazem e/ou se dissolvem na cavidade retal para liberar o fármaco.

[00118] A quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção pode ser determinada por alguém versado na técnica, e inclui quantidades de dosagem exemplares para um mamífero de cerca de 0,05 a 1000 mg/kg; 1 a 1000 mg/kg; 1 a 50 mg/kg; 5 a 250 mg/kg; 250 a 1000 mg/kg de peso corporal de composto ativo por dia, que pode ser administrada em uma única dose ou na forma de doses divididas individuais, tal como de 1 a 4 vezes por dia. Será entendido que o nível de dose específica e frequência de dosagem para qualquer indivíduo particular pode ser variado e dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e o tempo de ação de tal composto, a espécie, idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos e gravidade da condição particular. Os indivíduos preferidos para tratamento incluem animais, mais preferivelmente espécies de mamíferos

tal como humanos, e animais domésticos tais como cães, gatos, cavalos e similares. Desse modo, quando o termo "paciente" é usado aqui, este termo destina-se a incluir todos os indivíduos, mais preferivelmente espécies mamíferas, que são afetadas pela mediação de níveis de enzima de RIPK1.

Ensaio de Alto Teor de Fosforilação de MLKL

[00119] Células de adenocarcinoma colorretal humano HT29-L23 foram mantidas em meio RPMI 1640 contendo 10% de FBS inativado por calor, 1% de penicilina-estreptomicina e HEPES a 10 mM. As células foram semeadas em 2.000 células/cavidade em microplacas tratadas com cultura de tecidos de 384 cavidades (Greiner# 781090-3B) e incubadas a 37 °C (5% CO₂/O₂ a 95%) durante 2 d. No dia do ensaio, as células foram tratadas com compostos de teste em concentrações finais de 6,25 a 0,106 mM durante 30 min a 37 °C (CO₂ a 5%/O₂ a 95%). A necroptose foi induzida usando uma mistura de TNF α humano (35 ng/mL) (Peprotech #300-01 A), SMAC mimético (de US 2015/0322111 A1) (700 nM) e Z-VAD (140 nM) (BD pharmlingen #51-6936). Após 6 h de incubação a 37 °C (CO₂ a 5%/O₂ a 95%), as células foram fixadas com 4% de formaldeído (ACROS 11969-0010) durante 15 min em temperatura ambiente, depois permeabilizadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS) contendo 0,2% Triton-X-100 durante 10 min. A fosforilação de MLKL foi detectada usando anticorpo anti-MLKL (fosfo S358) (Abeam #ab 187091) (diluição 1:1000 em tampão de bloqueio [PBS suplementado com 0,1% BSA]) com incubação ON a 4 °C. Depois de lavar três vezes em PBS, anti-coelho de cabra Alexa-488 (diluição 1:1000) (Life Technologies, A1 1008) e Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (diluição 1:2000) em tampão de bloqueio foram adicionados durante 1 h em temperatura ambiente. Após mais três ciclos de lavagens em PBS, as microplacas foram seladas e as imagens celulares foram adquiridas no imageador de alto

teor Cellomics ArrayScan VTI equipado com uma câmera XI. As imagens fluorescentes foram obtidas usando uma objetiva 10x e os conjuntos de filtros 386-23 B GRFRN_B GRFRN e 485-20 B_GRFRN B GRFRN, para fosforilação de núcleos e MLKL, respectivamente. Os conjuntos de imagens foram analisados usando o *software* Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). O nível de fosforilação de MLKL foi quantificado como MEAN_CircRingAvgIntenRatio. A resposta inibitória máxima foi definida pela atividade induzida por Neels (CAS#: 852391-15-2, 6,25 mM). O valor de IC50 foi definido como a concentração do composto que produz 50% da inibição máxima. Os dados foram ajustados usando a equação logística de 4 parâmetros para calcular os valores IC50 e Ymax.

Ensaio de Ligação a HTRF de RIPK1

[00120] Uma solução foi preparada contendo Anti GST-Tb a 0,2 nM (Cisbio, 61GSTTLB), sonda de 90,6 nM e His-GST-TVMV-hRIPK1 a 1 nM (1-324) em tampão FRET (HEPES a 20 mM, MgCl₂ a 10 mM, 0,015% de Brij-35, DTT a 4 mM, 0,05 mg/mL de BSA). Usando Formulatrix Tempest, a solução de detecção de anticorpo/enzima/sonda (2 mL) foi dispensada em cavidades de uma placa 1536 (Placa 1536 de Poliestireno de Baixa Ligação Preta (Corning, 3724)) contendo 10 nL de compostos de interesse em concentração apropriada em DMSO. A placa foi incubada em temperatura ambiente durante 1 h. FRET foi medida usando o leitor de placa EnVision (Excitação: 340 nM, Emissão: 520 nM/495 nM). Sinal total (0% de inibição) foi calculado a partir das cavidades contendo 10 nL de DMSO apenas. Sinal em branco (100% de inibição) calculado a partir das cavidades contendo 10 nL de estaurosporina a 15 nM e controles internos.

Clonagem e Expressão de Baculovírus de Contrução de RIPK1

[00121] A região que codifica o RIPK1 humano (1-324) flanqueado pelo sítio Ndel na extremidade 5' e sítio de interrupção do códon TGA

e sítio XhoI na extremidade 3' para códon otimizado e gene sintetizado na GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) e subclonado em um vetor pFastBacI modificado (Invitrogen, Carlsbad, CA) com rótulo His-GST-TVMV N-terminal, para gerar His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324)-pFB. A fidelidade do fragmento sintético foi confirmada por sequenciamento.

[00122] O baculovírus foi gerado para a construção usando o sistema de expressão de baculovírus Bac-to-Bac (Invitrogen) de acordo com o protocolo do fabricante. Resumidamente, o bacmídeo recombinante foi isolado a partir de células competentes de *E. coli* DHIOBac transformadas (Invitrogen) e usado para transfectar células de inseto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). O baculovírus foi colhido 72 horas após a transfecção e um estoque de vírus foi preparado infectando células Sf9 frescas na proporção de 1/1000 (v/v) durante 66 horas.

[00123] Para a produção de proteínas em grande escala, células Sf9 (Expression System, Davis, CA) cultivadas em meio de inseto ESF921 (Expression System) em 2×10^6 células/ml foram infectadas com estoque de vírus com uma relação de 1/100 (v/v) durante 66 horas. A produção foi realizada em uma escala de 10 L em um cellbag de 22 L (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA) ou em uma escala de 20 L em um cellbag de 50 L usando WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Biociências). As células infectadas foram colhidas por centrifugação em 2.000 rpm durante 20 min a 4 °C em uma centrífuga SORVALL® RC12BP. As péletes celulares foram armazenadas a -70 °C antes da proteína ser purificada.

Purificação de His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324)

[00124] Pasta celular contendo RIPK1 foi ressuspensa em Tris a 50 mM pH 7,5, NaCl a 150 mM, imidazol a 10 mM, glicerol a 5%, MgSO₄ a 5 mM, TCEP a 1 mM, 25 U/ml de Benzonase, e comprimidos de Inibidor de Protease Completa (1/50 ml, Roche Diagnostics, Indianapolis,

IN). As células foram lisadas por cavitação de nitrogênio usando um vaso de pressão não agitado @ 525 PSI (Parr Instrument Company, Moline, IL). A suspensão foi clarificada por centrifugação a 136.000 x g durante 40 min, a 4 °C. O lisado foi decantado da pélete e passado por um cartucho NiNTA Superfluxo de 5 ml (Qiagen, Valencia, CA) usando um ART A Pure (GE Healthcare). A coluna foi eluída com Gradiente linear de 10 CV em Tris 7,5 a 50 mM, NaCl a 150 mM, imidazol a 500 mM, glicerol a 5%, TCEP a 1 mM. As frações de pico foram agrupadas e carregadas diretamente em 5 ml de GSTrap 4B coluna (GE Healthcare). A coluna foi lavada com Tris 7,0 a 50 mM, NaCl a 150 mM, glicerol a 5%, DTT a 1 mM e eluída em Gradiente linear de 10 CV em Tris 8,0 a 50 mM, NaCl a 150 mM, glutathione reduzida a 20 mM, glicerol a 5%, DTT a 1 mM. As frações identificadas por SDS-PAGE como contendo RIPK1 foram agrupadas e concentradas usando concentradores spin 30 kDa MWCO (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) e carregadas em uma coluna HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare) equilibrada em Tris 7,5 a 25 mM, NaCl a 150 mM, TCEP 2 mM, glicerol a 5%. A proteína RIPK1 eluiu como um dímero fora da coluna SEC.

[00125] A produção foi de ~8 mg/L com uma pureza >95% como determinado por análise de gel SDS-PAGE de coloração de Coomassie. A análise de LCMS da proteína mostrou que a proteína havia perdido a metionina N-terminal, tinha um sítio fosforilado e foi parcialmente acetilada. A proteína foi aliquoteada e armazenada em -80 °C.

[00126] Usando estes ensaios, os valores IC₅₀ dos seguintes compostos foram determinados. Veja a **Tabela A**.

Tabela A

Ex	RIPK1 HTRF (IC ₅₀ , nM)	pMLKL (IC ₅₀ , nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC ₅₀ , nM)	pMLKL (IC ₅₀ , nM)
1	17	6.1	119	33	110
2	5.5	3.5	120	11	100

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
3	46	41	121	6.1	7.5
4	11	19	122	12	120
5	6.5	9.0	123	21	75
6	4.2	23	124	26	83
7	8.5	4.6	125	12	8.8
8	28	9.8	126	4.2	6.9
9	7.4	22	127	2.3	3.7
10	3.7	6.4	128	2.3	3.1
11	5.7	223	129	6.8	9.0
12	42	400	130	1.9	3.9
13	5.5	5.1	131	10	2.3
14	8.0	37	132	35	140
15	5.0	3.4	133	12	57
16	2.2	8.6	134	17	7.3
17	21	19	135	89	200
18-1	5.5	7.3	136	19	480
18-2	100	310	137	1.6	2.9
19-1	42	14	138	12	89
19-2	100	64	139	13	28
20	66	27	140	6.9	18
21-1	3.5	8.3	141	25	41
21-2	5.9	13	142	53	120
21-3	22	8.1	143	28	26
21-4	2.0	2.0	144	46	100
22	100	440	145	9.6	200
23	24	140	146	69	400
24	5.4	11	147	31	110
25	23	190	148	54	96
26	82	90	149	33	74
27	2.5	8.0	150	32	110

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
28	17	37	151	9.8	24
29	32	76	152	20	3.3
30	19	48	153	2.9	6.3
31	2.3	13	154	2.9	58
32	79	19	155	13	22
33	8.9	25	156	3.7	7.9
34	57	92	157	2.1	6.8
35	10	44	158	35	21
36	9.3	20	159	34	110
37	1.7	0.30	160	27	120
38	NA	13	161	25	74
39	NA	8.0	162	43	74
40	NA	5.7	163	47	180
41	NA	0.6	164	5.4	3.7
42	NA	88	165	140	15
43	NA	99	166	83	34
44	30	29	167	12	12
45	NA	5.0	168	38	17
46	NA	4.4	169	22	31
47	NA	38	170	7.9	23
48	NA	176	171	71	120
49	NA	21	172	14	28
50	2.4	7.0	173	5.7	66
51	0.7	0.9	174	6.4	14
52	1.8	10	175	9.9	29
53	2.6	10	176	10	16
54	28	120	177	2.9	15
55	12	27	178	38	120
56	8.4	26	179	37	73
57	3.4	110	180	19	39

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
58	14	5.6	181	27	82
59	2.9	1.1	182	12	83
60	48	16	183	5.9	15
61	21	28	184	7.0	88
62	6.8	26	185	13	110
63	2.3	16	186	95	13
64	8.1	3.0	187	28	78
65	8.3	1.6	188	23	130
66	5.0	350	189	9.6	30
67	4.7	39	190	100	290
68	4.6	28	191	120	89
69	4.5	26	192	110	430
70	21	36	193	260	480
71	80	77	194	67	52
72	390	400	195	36	39
73	4.7	120	196	84	19
74	28	62	197	52	52
75	1.8	4.4	198	6.5	23
76	98	100	199	340	99
77	3.8	78	200	130	79
78	2.7	11	201	11	110
79	1.8	21	202	36	53
80	1.4	20	203	12	95
81	3.1	22	204	12	84
82	0.4	41	205	20	60
83	7.6	47	206	220	3.8
84	45	180	207	53	110
85	3.7	72	208	27	18
86	2.4	4.1	209	33	74
87	3.9	13	210	450	88

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
88	52	250	211	25	27
89	7.7	85	212	15	28
90	16	47	213	13	21
91	1.8	16	214	9.8	36
92	2.8	12	215	3.9	16
93	1.3	8.3	216	37	30
94	9.9	96	217	8.8	13
95	17	9.3	218	45	32
96	34	4.6	219	12	18
97	8.5	12	220	30	100
98	26	46	221	36	92
99	11	14	222	5.7	14
100	18	63	223	14	28
101	4.5	19	224	17	12
102	21	73	225	43	91
103	70	40	226	57	41
104	40	93	227	11	69
105	54	180	228	58	51
106	9.8	29	229	210	82
107	53	72	230	11	55
108	11	110	231	48	10
109	5.9	15	232	33	26
110	6.3	7.3	233	54	77
111	7.0	20	234	8.7	20
112	4.8	7.6	235	34	48
113	27	9.7	236	37	40
114	38	200	237	6.3	14
115	0.040	100	238	47	41
116	9.6	54			
117	2.6	11			
118	6.2	2.6			

Métodos de Preparação

[00127] Os compostos de Fórmula (I), e intermediários usados na preparação dos compostos de Fórmula (I), podem ser preparados usando os procedimentos mostrados nos seguintes exemplos e proce-

dimentos relacionados. Os métodos e condições usados nestes exemplos, e os compostos reais preparados nestes exemplos, não se destinam a ser limitantes, porém se destinam a demonstrar como os compostos de fórmula (I) podem ser preparados. Os materiais de partida e os reagentes usados nestes exemplos, quando não preparados por um procedimento descrito aqui, são geralmente disponíveis comercialmente, ou são relatados na literatura química, ou podem ser preparados usando os procedimentos descritos na literatura química.

[00128] As abreviações como usadas aqui, são definidas como segue: "1 x" para uma vez, "2 x" para duas vezes, "3 x" para três vezes, "aq" ou "aq." para aquoso, "°C" para graus Celsius, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para miligrama ou miligramas, "L" para litro ou litros, "mL" para mililitro ou mililitros, "pL" para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimole ou milimoles, "min" para minuto ou minutos, "h" para hora ou horas, "ta" para temperatura ambiente, "ON" para durante a noite, "TR" para tempo de retenção, "atm" para atmosfera, "psi" para libras por polegada quadrada, "cone." para concentrado, "sat" ou "saturado" para saturado, "CVs" para volumes de coluna, "MW" para peso molecular, "pf" para ponto de fusão, "ee" para excesso enantiomérico, "EM" ou "Mass Spec" para espectrometria de massa, "ESI" para espectroscopia de massa de ionização por eletrovaporação, "HR" para alta resolução, "HRMS" para espectrometria de massa de alta resolução, "LCMS" ou "LC/MS" para espectrometria de massa por cromatografia líquida, "HPLC" para cromatografia líquida de pressão elevada, "RP HPLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" ou "tlc" para cromatografia de camada fina, "SFC" para cromatografia de fluido supercrítico, "RMN" para ressonância magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efeito Overhauser nuclear, "¹H" para próton, "d" para delta, "s" para singleto, "d" para dupletto, "t" para tripleto, "q" para quar-

teto, "m" para multiplete, "br" para amplo, "MHz" para *megahertz*, e "a", "b", "R", "S", "E", e "Z" são designações estereoquímicas familiares para alguém versados na técnica.

Me	metila
Et	etila
Pr	propila
<i>i</i> -Pr	isopropila
Bu	butila
<i>i</i> -Bu	isobutila
<i>i</i> -Bu	<i>terc</i> -butila
Ph	fenila
Bn	benzila
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonila
AcOH ou HOAc	ácido acético
AC ₂ O	anidrido acético
Boc	hexafluorofosfato de (<i>terc</i> -butóxi)carbonilbenzotriazol-1-iloxitris(dimetil amino)fosfônio
CBz	carbobenzilóxi
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN ou ACN	acetonitrila
CDCl ₃	deutero-clorofórmio
CHCl ₃	clorofórmio
CS ₂ CO ₃	carbonato de cézio
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIEA/DIPEA/Base de Hunig	di-isopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DIME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetil sulfóxido

Et ₃ N ou TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etila
Et ₂ O	dietil éter
EtOH	etanol
HCl	ácido clorídrico
Hex	hexano
K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
KOAc	acetato de potássio
K ₃ PO ₄	fosfato de potássio
LiOH	hidróxido de lítio
MeOH	metanol
Mel	iodometano
MgSO ₄	sulfato de magnésio
NaCl	cloreto de sódio
NaH	hidreto de sódio
NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sódio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
NBS	N-bromossuccinimida
NCS	N-clorossuccinimida
NH ₃	amônia
NH ₄ Cl	cloreto de amônio
NH ₄ OH	hidróxido de amônio
Pd/C	paládio sobre carbono
PdCl ₂ (dppf)	[1,-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II)
PG	grupo de proteção
i-PrOH ou IPA	isopropanol
SiO ₂	óxido de sílica

TBAI	iodeto de tetra- <i>n</i> -butil amônio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano

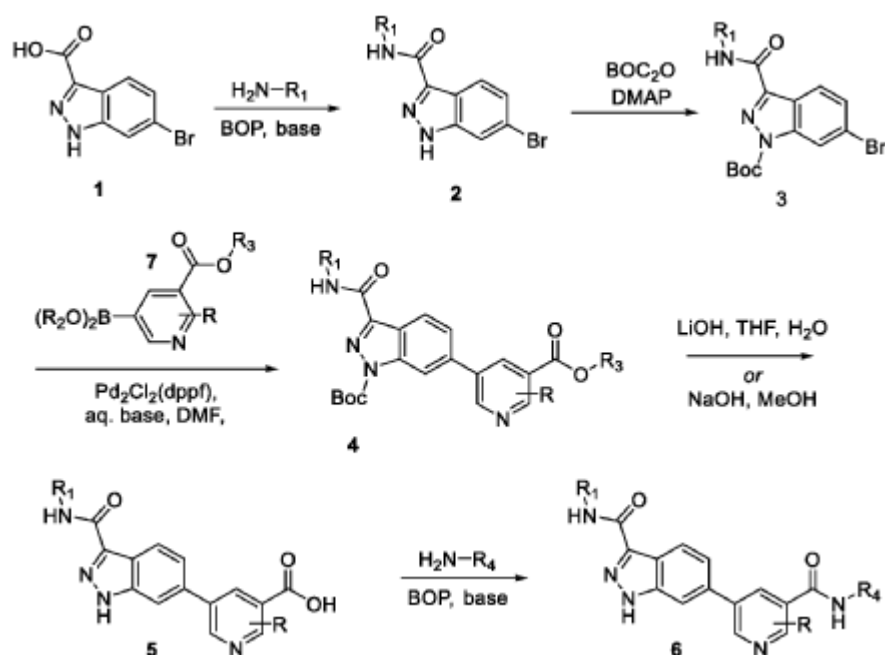
[00129] Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por muitos métodos disponíveis por aqueles versados na técnica de química orgânica (Maffrand, J. P. *et al.*, Heterocycles, 16(1):35-7 (1981)). Esquemas sintéticos gerais para a preparação dos compostos da presente invenção são descritos abaixo. Estes esquemas são ilustrativos e não se destinam a limitar as possíveis técnicas que alguém versado na técnica pode usar para preparar os compostos descritos aqui. Diferentes métodos para preparar os compostos da presente invenção serão evidentes para aqueles versados na técnica. Adicionalmente, as várias etapas na síntese podem ser realizadas em uma sequência alternativa a fim de fornecer o composto ou compostos desejados.

[00130] Exemplos de compostos da presente invenção preparados por métodos descritos nos esquemas gerais são apresentados na seção de intermediários e exemplos apresentada a seguir. Exemplos de compostos são tipicamente preparados como misturas racêmicas. A preparação de exemplos homoquirais pode ser realizada por técnicas conhecidas por alguém versado na técnica. Por exemplo, compostos homoquirais podem ser preparados por separação de produtos racêmicos por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, os exemplos de compostos podem ser preparados por métodos conhecidos para fornecer produtos enantiomericamente enriquecidos. Estes incluem, porém não estão limitados a, a incorporação de funcionalidades de auxiliar quiral em intermediários racêmicos que servem para controlar a diastereosseletividade das transformações, fornecendo produtos enantioenriquecidos na clivagem do auxiliar quiral.

[00131] O esquema 1 ilustra uma abordagem para a síntese de

compostos exemplificados por **6**. A formação de amida do material de partida **1** pode ser obtida por meio da reação de acoplamento BOP para produzir **2**. Outros reagentes de acoplamento conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo anidridos mistos ou cloretos de ácido carboxílico, também poderiam ser usados para a transformação. A proteção de **2** pode ser realizada usando BOC₂O em conjunto com a base para produzir **3**. Uma reação de acoplamento Suzuki (Miyaura, N. e Suzuki, A. *Chemical Reviews*, 95: 2457-2483, 1995) de **3** e **7** pode fornecer o composto **4**. **4** deve ser um éster em vez de um ácido carboxílico, uma etapa de hidrólise após a reação de Suzuki pode ser realizada. As bases adequadas podem incluir mono-hidratado de hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou outros conhecidos por aqueles versados na técnica. Os compostos exemplificados por **6** podem ser formados por um acoplamento de amida mediado por reagente de BOP como mostrado no esquema ou um reagente de acoplamento de amida alternativo. Uso de anidrido ou cloreto de ácido carboxílico pode também realizar esta transformação.

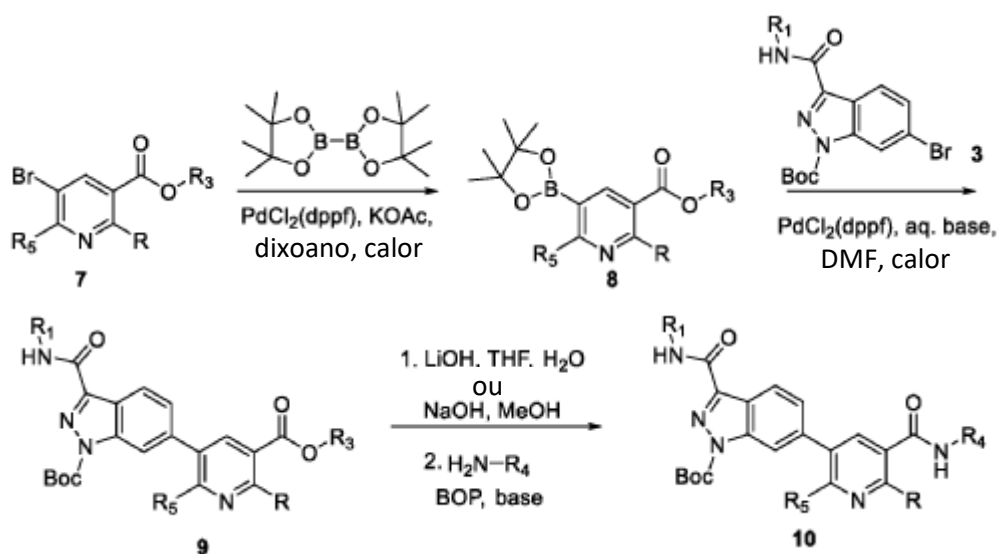
Esquema 1



[00132] O Esquema 2 ilustra uma abordagem para a síntese de

compostos exemplificados por **10**. A reação de Suzuki pode ser realizada através da conversão *in situ* de **7** em seu respectivo éster de boronato ou ácido borônico, seguido por acoplamento com **3**. O isolamento adicional discreto do boronato derivado de **7** poderia também ser usado na transformação. **9** deve ser um éster em vez de um ácido carboxílico, uma etapa de hidrólise após a reação de Suzuki pode ser realizada. As bases adequadas podem incluir mono-hidrato de hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou outros conhecidos na técnica. Os compostos exemplificados por **10** podem ser formados por um acoplamento de amida mediado pelo reagente BOP como mostrado no esquema ou um reagente de acoplamento de amida alternativo. O uso de um anidrido ou cloreto de ácido carboxílico também pode realizar esta transformação.

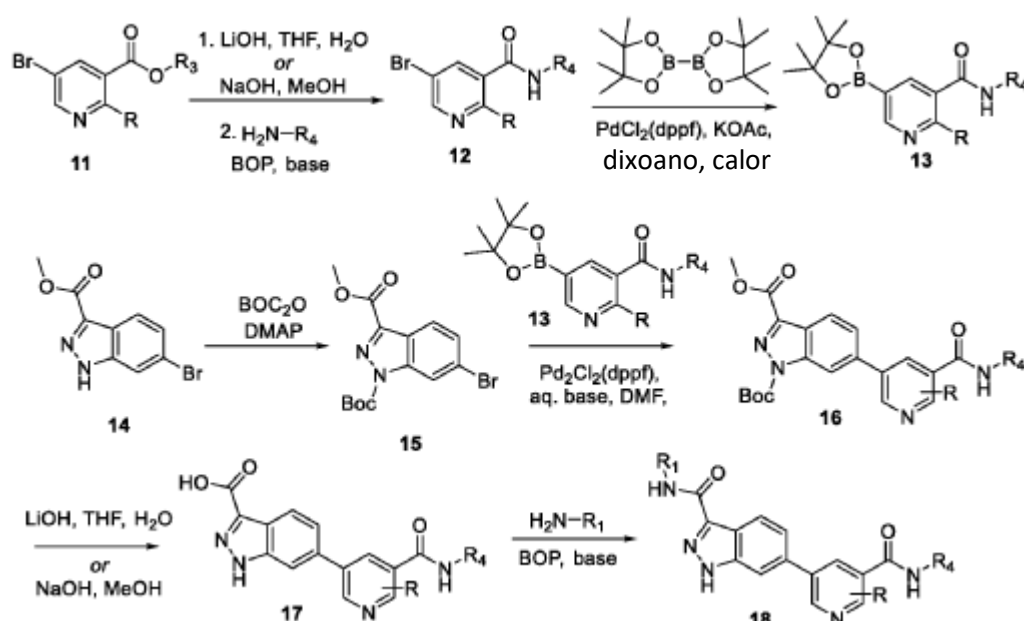
Esquema 2



[00133] O Esquema 3 destaca outra rotina disponível para acessar os compostos exemplificados pelo **18**. Derivados de nicotinato como o **11** podem sofrer hidrólise com mono-hidrato de hidróxido de lítio ou hidróxido de sódio para produzir um derivado do ácido nicotínico. Além do acoplamento de amida em diversas condições, **12** também pode ser acessado por meio de acoplamento do anidrido ou cloreto de ácido. A conversão de **12** no éster de boronato **13** correspondente pode

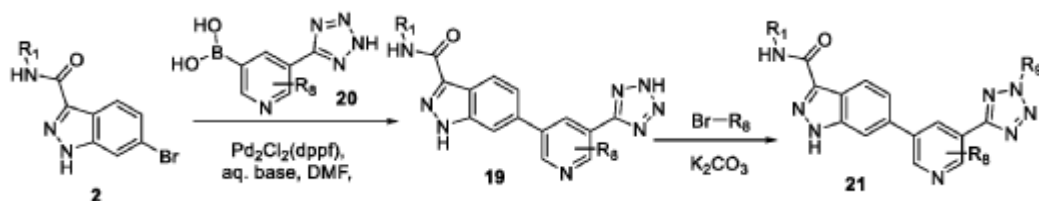
prosseguir em condições de Suzuki anidrosas. **13** pode ser isolado discretamente ou usado *in situ* na reação Suzuki subsequente com **15** para produzir o composto **16**. Como nos exemplos anteriores, o composto **16** pode ser hidrolisado nos compostos como **17**. Os compostos exemplificados por **18** podem ser formados por um acoplamento de amida mediado por Reagente BOP como mostrado no esquema ou um reagente de acoplamento de amida alternativo.

Esquema 3



[00134] Como mostrado no Esquema 3, o composto **2** pode ser convertido em **19** sob condições Suzuki com **20**. Uma reação de alquilação com brometo de alquila sob condições de base pode fornecer os compostos exemplificados por **21**.

Esquema 4



[00135] A purificação de intermediários e produtos finais foi realizada por meio de cromatografia em fase normal ou reversa. A cromatografia em fase normal em um sistema ISCO foi realizada usando car-

tuchos de SiO₂ pré-embalados eluindo com gradientes de hexanos e acetato de etila ou diclorometano e metanol, a menos que de outro modo indicado. HPLC preparativa de fase reserva ou LCMS foi realizada usando colunas C18 eluindo com gradientes de Solvente A (90% de água, 10% de metanol, 0,1% de TFA) e Solvente B (10% de água, 90% metanol, 0,1% de TFA, UV 220 nm), ou com gradientes de Solvente A (95% de água, 5% de acetonitrila, 0,1% de TFA) e Solvente B (5% de água, 95% de acetonitrila, 0,1% de TFA, UV 220 nm), ou com gradientes de Solvente A (98% de água, 2% de acetonitrila, 0,05% de TFA) e Solvente B (98% de acetonitrila, 2% de água, 0,05% de TFA, UV 254 nm), ou com gradientes de Solvente A (95% de água, 5% de acetonitrila com acetato de amônio a 10 mM) e Solvente B (95% de acetonitrila, 5% de água com acetato de amônio a 10 mM).

[00136] Na maioria dos exemplos, duas injeções de LCMS analítica foram usadas para determinar a pureza final.

Método A: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C 18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 10 mM acetato de amônio; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 10 mM acetato de amônio; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,11 mL/min; Detecção: UV em 220 nm.

Método B: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH 08, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 min, então uma retenção de 0,75 min em 100% B; Fluxo: 1,11 mL/min; Detecção: UV em 220nm. Na minoria dos exemplos, injeções de HPLC analítica foram usadas para determinar a pureza final.

Método C: Coluna: Sunfire C18, 3,0 x 150 mm, partículas de 3,5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0.1% de TFA;

Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100% de B durante 10 minutos; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV em 220 e 254 nm

Método D: Coluna: Xbridge Fenila, 3,0 x 150 mm, partículas de 3,5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100% de B durante 10 minutos; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 e 254 nm

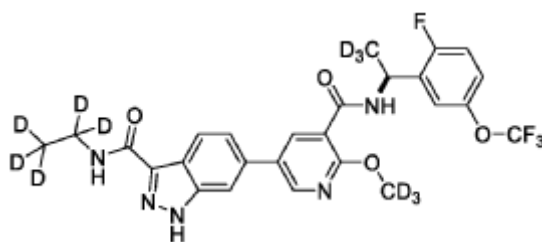
Método E: Coluna: XBridge C18, 3,0 x 150 mm, partículas de 3,5 µm; Fase móvel A: 5:95 metanol: água com bicarbonato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 metanol: água com bicarbonato de amônio a 10 mM; Gradiente: 0 a 100% de B durante 15 minutos; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV em 220 e 254 nm.

Método F: Coluna: XBridge Phenyl, 3,0 x 150 mm, partículas de 3,5 µm; Fase móvel A: 5:95 metanol: água com bicarbonato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 metanol: água com bicarbonato de amônio a 10 mM; Gradiente: 0 a 100% de B durante 15 minutos; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV em 220 e 254 nm.

[00137] Uma maioria dos espectro de massa realizada foi: LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ BEH C18, 211 x 50mm, 1,7 µm; Fase móvel A: 2:98 água:acetonitrila com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 98:2 acetonitrila: água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100% de B durante 2 minutos; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV em 220 nm.

[00138] Os espectros de RMN foram realizados com supressão de água, a menos que de outro modo observado. Quando a supressão de água afetou a caracterização dos compostos por RMN, ela é observada no texto.

Exemplo 1 N-[(1,1,2,2,2-deuteroetil]-6-(5-[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida



[00139] **1A:** (S,E)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfmamida: Isopropóxido de titânico(IV) (5,69 mL, 19,22 mmols) foi adicionado a uma solução de THF (20 mL) de 2-fluoro-5-(trifluorometóxi)benzaldeído (2,0 g, 9,61 mmols) e (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfnamida (1,165 g, 9,61 mmols) em ta e agitada durante 72 h. A reação foi extinta por adição de salmoura (10 mL) e hexanos (10 mL) a 0 °C. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e a almofada foi enxaguada com acetato de etila (2 x 10 mL). As soluções orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas so pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado em uma coluna de sílica-gel com hexanos/EtOAc (100/0 a 50/50) para fornecer (S,E)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfmamida (2,83 g, 8,73 μ mol, 91 % de produção).

EM ESI m/z 312,0 (M+H)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,90 (dd, $J=4,7$, 3,4 Hz, 1H), 7,64 -7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

[00140] **1B:** (S)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2- d_3)-2-metilpropano-2-sulfmamida (a) e (S)-N-((S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2- d_3)-2-metilpropano-2-sulfmamida (b): A uma solução de (S,E)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfmamida (2,827 g, 9,08 mmols) em THF (40 mL) foi adicionado iodeto de metil- d_3 -magnésio (1 M em Et_2O) (13,62 mL, 13,62 mmols) gota a gota a -40 °C que foi mantido durante 6 h, em seguida aquecido para 23 °C durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada para um volume de 10 mL e extinta com solução de NH_4Cl

saturado (50 mL) a 0 °C. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL) e secadas sobre Na₂SO₄. Filtragem e concentração produziram (S)-N-((R,S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)-2-metilpropano-2-sulfmamida (3,2 g, 9,12 µmol, 100 % de produção). (S)-N-((R,S)-1-(2-Fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,2 g, 9,12 mmols) foi separada por meio de SFC preparativa com as seguintes condições: Coluna preparativa: (R,R)Whelk-O1 (5x50cm, 10 µm), pressão BPR: 100 barras, Temperatura: 49 °C, Taxa de fluxo: 320 mL/min, Fase móvel: CO₂/ IPA:heptano [60:40 (v/v)] (85/15), Comprimento de onda de detecção: 215 nm. As frações de pico 1 foram combinadas para produzir (S)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)-2-metilpropano-2-sulfmamida (1,61 g, 4,84 mmols, 50 % de produção, pureza quiral: 99,9%).

EM ESI m/z 331,0 (M+H).

[00141] As frações de pico 2 foram combinadas para produzir (S)-N-((S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)-2-metilpropano-2-sulfmamida (0,97 g, 2,87 mmols, 30 % de produção, pureza quiral: 99,9%).

EM ESI m/z 331,0 (M+H).

[00142] **1C(a):** (R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etan-2,2,2-d₃-1-amina, HCl: Uma solução de (S)-N-((R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)-2-metilpropano-2-sulfmamida (1,61 g, 4,87 mmols) e HCl (4 M em dioxano) (7,30 mL, 29,2 mmols) em THF (10 mL) foi agitada a 23 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e triturada em éter (10 mL). O sólido foi coletado como (R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etan-2,2,2-d₃-1-amina, HCl (996 mg, 3,79 mmols, 78 % de produção).

EM ESI m/z 227,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 - 7,34 (m, 3H), 4,75 (s,

1H).

[00143] **(b):** (S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etan-2,2,2-d₃-1-amina, HCl: Uma solução de (S)-N-((S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)-2-metilpropano-2-sulfamida (0,97 g, 2,94 mmols) e HCl (4 M em dioxano) (4,40 mL, 17,62 mmols) em THF (8 mL) foi agitada a 23 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e triturada em éter (10 mL). O sólido foi coletado como (S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etan-2,2,2-d₃-1-amina, HCl (592 mg, 2,25 mmols, 77 % de produção).

EM ESI m/z 227,1 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (dd, =5,8, 2,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 4,75 (s, 1H).

[00144] **1D:** 2-etil d₅-isoindolina-1,3-diona: Uma solução de ftalamida de potássio (1,0 g, 5,40 mmols) e iodoetano-d₅ (0,446 mL, 5,40 mmols) em NMP (15 mL) foi aquecida para 150 °C durante 60 min sob micro-ondas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (120 mL), em seguida lavada com água (50 mL), solução de LiCl a 10% (50 mL) e salmoura (50 mL). As orgânicas foram secadas sobre Na₂SO₄. Filtragem e concentração produziram o produto bruto que foi purificado em uma coluna de sílica-gel com hexanos/EtOAc (100/0 a 50/50) para fornecer 2-etil d₅-isoindolina-1,3-diona (637,3 mg, 3,54 mmols, 66 % de produção).

EM ESI m/z 181,1 (M+H).

[00145] **1E:** etan-d₅-1-amina, HCl: Uma solução de 2-etil d₅-isoindolina-1,3-diona (637,3 mg, 3,54 mmols) em HCl (solução de 6N) (0,589 mL, 3,54 mmols) foi aquecida para 160 °C durante 60 min sob micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada e a fase aquosa concentrada. O material bruto foi triturado em éter (20 mL). O sólido foi coletado como etan-d₅-1-amina, HCl (319,3 mg, 3,69 mmols, 100 % de produção).

[00146] **1F:** 6-bromo-N-(etil-d₅)-1H-indazol-3-carboxamida: A uma solução de ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (0,5 g, 2,074 mmols), etan-d₅-1-amina, HCl (0,180 g, 2,074 mmols) e DIPEA (0,906 mL, 5,19 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado BOP (1,147 g, 2,59 mmols). A mistura de reação foi agitada a 23 °C durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada e transferida para um funil separatório com EtOAc (100 mL). As orgânicas foram lavadas com água (20 mL x 2) e salmoura (20 mL) e secadas sobre Na₂SO₄. Filtragem e concentração produziram o produto bruto que foi triturado em MeOH (3 mL). O sólido foi coletado como o produto desejado. O filtrado foi concentrado e purificado em coluna de sílica-gel com hexanos/EtOAc (100/0 a 0/100) para produzir a segunda batelada de produto desejado. O produto foi combinado como 6-bromo-N-(etil-d₅)-1H-indazol-3-carboxamida (416 mg, 1,52 µmol, 74 % de produção).

EM ESI m/z 273,1 (M+H).

[00147] **1G:** 6-bromo-3-((etil-d₅)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butila: A uma solução de 6-bromo-N-(etil-d₅)-1H-indazol-3-carboxamida (416 mg, 1,523 mmols), DMAP (18,61 mg, 0,152 mmols) e TEA (0,212 mL, 1,523 mmols) em CH₂Cl₂ (6 mL) foi adicionado Boc anidrido (0,354 mL, 1,523 mmols) a 0 °C, e a mistura de reação foi aquecida para 23 °C e agitada durante 6 h. A mistura de reação foi concentrada e purificada em coluna de sílica-gel com hexanos/EtOAc (100/0 a 0/100) para produzir 6-bromo-3-((etil-d₅)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butila (430 mg, 1,149 mmols, 75 % de produção).

EM ESI m/z 373,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1H), 1,76 (s, 9H).

[00148] **1H:** d₃ 5-bromo-2-metóxi d₃-nicotinato de metila: Sódio (1,156 g, 50,3 mmols) foi adicionado a CD₃OD (20 mL) e agitado até a reação ser concluída. À mistura foi adicionado 5-bromo-2-

cloronicotinato de metila (4,5 g, 17,97 mmols) e a agitação foi continuada durante 16 h. A mistura de reação foi acidificada com solução de HCl concentrado até o pH7. A solução foi diluída com CH₂Cl₂ (100 mL) e lavada com água (20 mL) e salmoura (20 mL) e secada sobre Na₂SO₄. Filtragem e concentração produziram metil d₃ 5-bromo-2-metóxi d₃-nicotinato (4,189 g, 15,99 mmols, 89 % de produção). EM ESI m/z 251,1 (M+H).

[00149] **1I:** 2-(metóxi-d₃)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metil-d₃: Uma solução desgaseificada de 5-bromo-2-metóxi d₃-nicotinato de metil d₃ (330 mg, 1,309 mmols), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (399 mg, 1,571 mmols), acetato de potássio (193 mg, 1,964 mmols) e aduzido de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl_a (64,1 mg, 0,079 mmols) em dioxano (6 mL) foi aquecida para 65 °C durante 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite. A solução foi concentrada para fornecer o produto que foi usado no estado em se encontra.

EM ESI m/z 218,1 (M+H de ácido borônico).

[00150] **1J:** 3-((etil-d₅)carbamoil)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((metóxi-d₃)carbonil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butila: Uma solução desgaseificada de 6-bromo-3-((etil-d₅)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butila (430 mg, 1,152 mmols), ácido (6-metóxi d₃-5-(metóxi d₃-carbonil)piridin-3-il)borônico (275 mg, 1,267 mmols), aduzido de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (56,4 mg, 0,069 mmols) e solução a 2M tri-básica de fosfato de potássio (1,728 mL, 3,46 mmols) em DMF (6 mL) foi agitada a 23 °C durante 2 h. EtOAc (100 mL) foi adicionado à mistura de reação. As orgânicas foram lavadas com solução de LiCl a 10% (20 mL x 2) e salmoura (20 mL) e secadas sobre Na₂SO₄. Filtragem e Concentração produziram um produto bruto que foi purificado em uma coluna de sílica-gel com CH₂Cl₂/MeOEt (100/0 a 90/10) para fornecer 3-((etil-d₅)carbamoil)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((metóxi-d₃)carbonil)piridin-3-

il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butila (536 mg, 1,152 μ mol, 100 % de produção).

EM ESI m/z 466,3 (M+H).

[00151] **1K:** Ácido 5-(3-((etil-d₅)carbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-(metóxi-d₃)nicotínico, sal de sódio: Uma solução de 3-((etil-d₅)carbamoil)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((metóxi-d₃)carbonil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butila (536 mg, 1,151 mmols) e NaOH (solução a 1 M) (2,88 mL, 2,88 mmols) em MeOH (10 mL) foi aquecida para 110 °C durante 15 min sob micro-ondas. A mistura de reação foi concentrada para produzir ácido 5-(3-((etil-d₅)carbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-(metóxi-d₃)nicotínico, sal de sódio (651 mg, 1,76 mmols, produção bruta quantitativa).

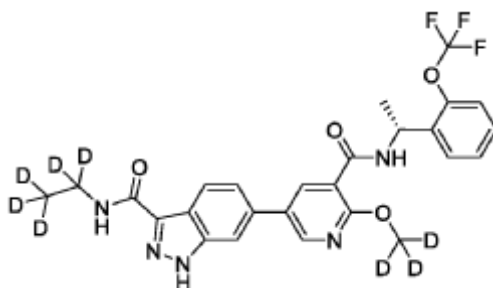
EM ESI m/z 349,1 (M+H).

[00152] **1:** A uma solução de 5-(3-((etil-d₅)carbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-(metóxi-d₃)nicotínico acid, sal de sódio (20 mg, 0,057 mmols), (S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etan-2,2,2-d₃-1-amina, HCl (15,08 mg, 0,057 mmols) e DIPEA (0,030 mL, 0,172 mmols) em DMF (1 mL) foi adicionado BOP (30,5 mg, 0,069 mmols). A mistura de reação foi agitada a 23 °C durante 2 h. O material bruto foi purificado por meio de LC/EM preparativa com as seguintes condições: Coluna: XBridge Cl8, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mm; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio 10 mm; Gradiente: 34 a 74% de B durante 20 min, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-[[[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil]](2,2,2-deutero)etil]carbamoil]-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (7,3 mg, 13,1 μ mol, 23 % de produção) foi isolado.

EM ESI m/z 557,3 (M+H)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,72 (d, $=2,1$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 5,37 (br d, $J=7,3$ Hz, 1H).

Exemplo 2 (R)-N-(etil- d_5)-6-(6-(metóxi- d_3)-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



[00153] **2A:** (R,E)-2-metil-N-(2-(trifluorometóxi)benzilideno)propano-2-sulfmamida: Um método substancialmente similar àquele descrito em **1A**, foi usado para fornecer (R,E)-2-metil-N-(2-(trifluorometóxi)benzilideno)propano-2-sulfmamida (2,61 g, 8,89 mmols, 85 % de produção).

EM ESI m/z 294,1 ($M+H$)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 8,12 (dd, $J=7,8$, 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

[00154] **2B:** (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (a) e (R)-2-metil-N-((R)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)propano-2-sulfmamida (b): Um método substancialmente similar àquele descrito em 1B, foi usado para fornecer (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (a) (1,67 g, 5,40 mmols, 60 % de produção, pureza quiral: 99,8%)

EM ESI m/z 310,1 ($M+H$)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 3H funde-se com clorofórmio), 4,98 (dd, $=6,7$, 4,6 Hz, 1H), 1,59 - 1,55 (m, 3H), 1,21 (s, 9H).

(R)-2-metil-N-((R)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)propano-2-sulfamida (b) (0,773 g, 2,474 mmols, 27 % de produção, pureza quiral: 98,5%.

EM ESI m/z 310,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 3H funde-se com clorofórmio), 4,92 (qd, J=6,6, 4,6 Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 1,53 (d, =6,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H).

[00155] **2C (a):** (S)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etanamina, HCl: Um método substancialmente similar àquele descrito em 2C, foi usado para fornecer (S)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etanamina, HCl (1,3 g, 5,38 mmols, 100 % de produção).

EM ESI m/z 206,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 4,80 (q, =6,8 Hz, 1H), 1,64 (d, J=7,0 Hz, 3H).

[00156] **(b):** (R)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etanamina, HCl: (R)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etanamina, HCl (548 mg, 2,27 mmols, 91 % de produção).

EM ESI m/z 206,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 4,81 (q, =6,8 Hz, 1H), 1,64 (d, =6,8 Hz, 3H)

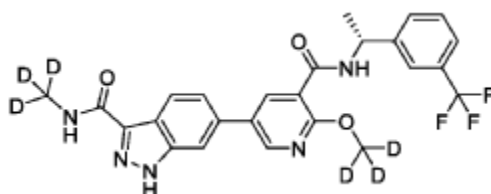
[00157] **2:** A uma solução de ácido 5-(3-((etil-d₅)carbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-(metóxi-d₃)nicotínico (1H) (20 mg, 0,057 mmols), (R)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etan-1-amina, HCl (2C-b) (13,87 mg, 0,057 mmols) e DIPEA (0,030 mL, 0,172 mmols) em DMF (1 mL) foi adicionado BOP (30,5 mg, 0,069 mmols). A mistura de reação foi agitada a 23 °C durante 2 h. O material bruto foi purificado por meio de LC/EM preparativa com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água

com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 34 a 74% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos em 100% B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. (R)-N-(etil-d₅)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (9,2 mg, 17,2 µmol, 30 % de produção) foi isolada.

EM ESI m/z 536,2 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,38 (br s, 1H), 5,44 (br t, J=1,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H)

Exemplo 3 (R)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida



[00158] **3A:** (R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina, HCl: Os protocolos similares que levam a **1C(a)** foram usados para fornecer (R)-1-(3-(trifluorometil)fenil) etan-1-amina, HCl (201 mg, 0,836 mmols, 80 % de produção).

EM ESI m/z 190,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 4,59 (q, J=6,8 Hz, 1H), 1,67 (d, J=6,8 Hz, 3H).

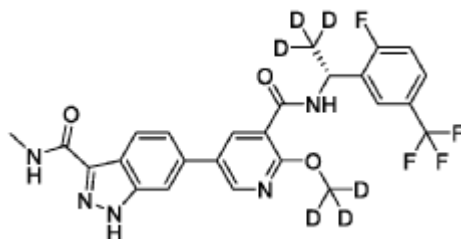
[00159] **3B:** ácido 2-(metóxi-d₃)-5-(3-((metil-d₃)carbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotínico: Protocolos similares que levam a **1H** foram usados para fornecer ácido 2-(metóxi-d₃)-5-(3-((metil-d₃)carbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotínico (283 mg, 0,852 mmols).

[00160] **3:** Um método substancialmente similar àquele mencionado em **1**, foi usado para fornecer (R)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (10,9 mg, 21,6 µmol, 48 % de produção).

EM ESI m/z 504,3 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (br d, J=1,9 Hz, 1H), 8,70 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 5,26 (quin, J=7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Hz, 3H).

Exemplo 4 (R)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil-2,2,2-d₃)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA



[00161] **4A:** (R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etan-2,2,2-d₃-1-amina, HCl:

[00162] Os protocolos similares que levam a **1C(a)** foram usados para fornecer (R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etan-2,2,2-d₃-1-amina, HCl (624 mg, 2,472 mmols, 98 % de produção).

EM ESI m/z 211,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,48 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H).

[00163] **4B:** ácido 2-(metóxi-d₃)-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotínico: Os protocolos similares que levam a **1H** foram usados para fornecer ácido 2-(metóxi-d₃)-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotínico (266 mg, 0,808 mmols).

EM ESI m/z 330,1 (M+H).

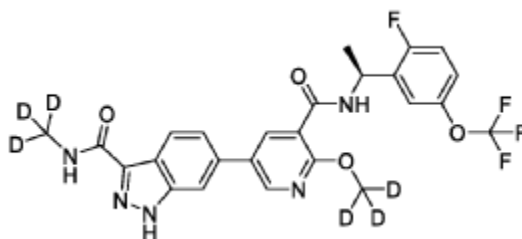
[00164] **4:** Um método substancialmente similar àquele mencionado

em **1**, foi usado para fornecer (R)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA (7,2 mg, 11,3 µmol, 25 % de produção).

EM ESI m/z 522,2 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,34 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,90 (br d, J=5,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J=9,3 Hz, 1H), 5,37 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,80 (d, J=4,6 Hz, 3H).

Exemplo 5 (S)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida



[00165] **5A:** (S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etan-1-amina, HCl: Protocolos similares que levam a 1C(b) foram usados para fornecer (S)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etan-1-amina, HCl.

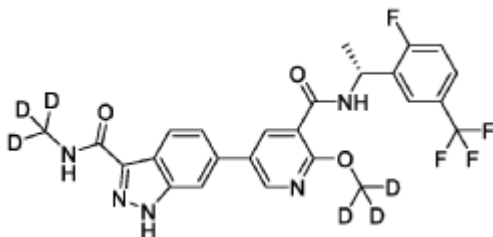
[00166] **5:** Um método substancialmente similar àquele descrito em **1** foi usado para fornecer (S)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (10,4 mg, 19,3 µmol, 43 % de produção).

EM ESI m/z 538,2 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,72 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 5,39 (br t, J=12 Hz, 1H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H).

Exemplo 6 (R)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-6-

(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida



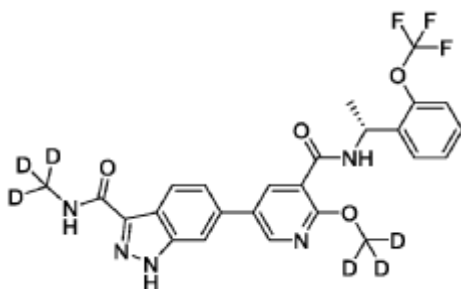
[00167] **6A:** (R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina, HCl: Protocolos similares que levam a 1C(a) foram usados para fornecer (R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina, HCl.

[00168] **6:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer (R)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (9,2 mg, 17,6 μmol, 39 % de produção).

EM ESI m/z 522,3 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (br d, J=1,6 Hz, 1H), 8,72 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 2H), 7,96 (br d, =5,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (br d, =3. 1Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br t, =9,3 Hz, 1H), 5,44 (br t, J=7,3 Hz, 1H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H).

Exemplo 7 (R)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida

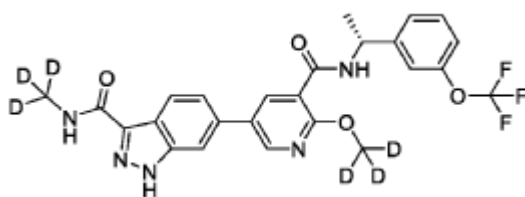


[00169] Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer (R)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (21,1 mg, 40,6 μmol, 90 % de produção).

EM ESI m/z 520,4 (M+H)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,37 - 8,30 (m, 2H), 8,26 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,38 (br s, 1H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 1,48 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

Exemplo 8 (R)-6-(6-(metóxi- d_3)-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-(metil- d_3)-1H-indazol-3-carboxamida, TFA



[00170] **8A:** (R)-1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etan-1-amina, HCl: Protocolos similares que levam a 1C(a) foram usados para fornecer (R)-1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etan-1-amina, HCl (R)-1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etan-1-amina, HCl (542 mg, 2,158 mmols, 90 % de produção).

EM ESI m/z 206,1 ($M+H$)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,56 (q, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,66 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

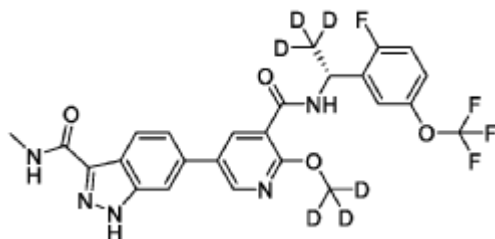
[00171] **8:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer (R)-6-(6-(metóxi- d_3)-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-(metil- d_3)-1H-indazol-3-carboxamida, TFA (11 mg, 17,4 μmol , 39 % de produção).

EM ESI m/z 520,2 ($M+H$)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 - 8,64 (m, 2H), 8,31 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (br d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,29 - 5,17 (m, 1H), 1,52 (d, $J=1,1$ Hz, 3H).

Exemplo 9 (R)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil)-2,2,2- d_3)carbamoil)-6-(metóxi- d_3)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-

carboxamida, TFA

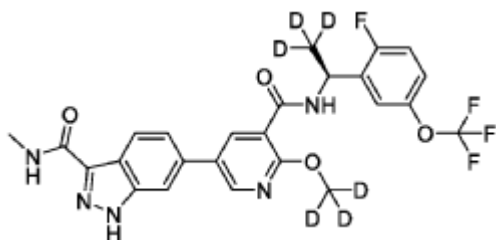


[00172] Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer (R)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA (3,1 mg, 4,8 µmol, 10 % de produção).

EM ESI m/z 537,9 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,71 (d, =2. 1Hz, 1H), 8,38 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 5,37 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,84 (d, J=4,6 Hz, 3H).

Exemplo 10 (S)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida



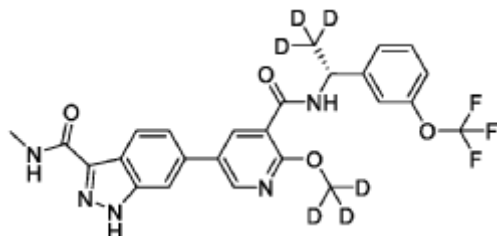
[00173] Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer (S)-6-(5-((1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2-d₃)carbamoil)-6-(metóxi-d₃)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (5 mg, 9,3 µmol, 20 % de produção).

EM ESI m/z 538 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,72 (d, =2,4 Hz, 1H), 8,38 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 5,37 (br d, J=7,6

Hz, 1H), 2,85 (d, $J=4,6$ Hz, 3H).

Exemplo 11 (R)-6-(6-(metóxi- d_3)-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2- d_3)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA



[00174] **11A:** (R)-1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etan-2,2,2- d_3 -1-amina: Protocolos similares usados para acessar 1C(a) foram usados para fornecer (R)-1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etan-2,2,2- d_3 -1-amina (345,2 mg, 1,636 mmols, 90 % de produção).

EM ESI m/z 209,1 (M+H)

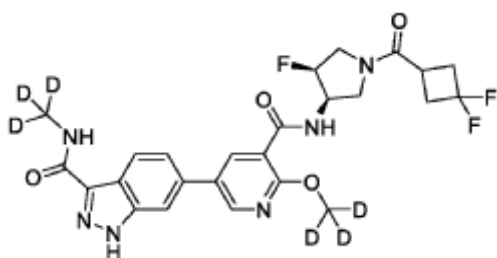
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,49 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (dt, $J=8,2, 1,1$ Hz, 1H), 4,53 (s, 1H).

[00175] **11:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer (R)-6-(6-(metóxi- d_3)-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil-2,2,2- d_3)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA (7,6 mg, 12 μmol , 25 % de produção).

EM ESI m/z 520,2 (M+H)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (br d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,37 (br d, $J=4,6$ Hz, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,26 (br d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,20 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,84 (d, $J=4,9$ Hz, 3H).

Exemplo 12 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-6-metóxi d_3 -piridin-3-il)-N-metil d_3 -1H-indazol-3-carboxamida



[00176] **12A:** 3-metil 6-bromo-1H-indazol-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila: A uma solução de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metila (0,5 g, 1,960 mmols), DMAP (0,024 g, 0,196 mmols) e TEA (0,478 mL, 3,43 mmols) em CH₂Cl₂ (14 mL) foi adicionado Boc anidrido (0,683 mL, 2,94 mmols) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até 23 °C e agitada durante 24 h. A mistura de reação foi concentrada e triturada em MeOH (5 mL). O sólido foi coletado como 3-metil 6-bromo-1H-indazol-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (520 mg, 1,45 mmols, 74 % de produção).

EM ESI m/z 355,1 (M+H)

[00177] **12B:** 5-bromo-2-metóxi d3-nicotinato de metil d3: Sódio (0,51 g, 22,36 mmols) foi adicionado a CD₃OD (10 mL) e agitado até a reação ser concluída. À mistura de reação foi adicionado 5-bromo-2-cloronicotinato de metila (2,0 g, 7,98 mmols) e a agitação foi continuada durante 16 h. A mistura de reação foi acidificada com solução de HCl concentrada e diluída com diclorometano (100 mL). As orgânicas foram lavadas com água (20 mL), salmoura (20 mL) e secadas sobre Na₂SO₄. Filtragem e concentração produziram metil d3 5-bromo-2-metóxi d3-nicotinato (1,67 g, 6,62 mmols, 83 % de produção).

EM ESI m/z 251,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 8,28 (d, *J*=2,6 Hz, 1H).

[00178] **12C:** Ácido 5-bromo-2-metóxi d3-nicotínico, sal de sódio: Uma solução de metil d3 5-bromo-2-metóxi d3-nicotinato (800 mg, 3,17 mmols) e NaOH (4,76 mL, 4,76 mmols) em MeOH (15 mL) foi aquecida para 100 °C durante 30 min sob micro-ondas. A mistura de reação foi concentrada para produzir o ácido 5-bromo-2-metóxi d3-nicotínico, sal de sódio. O material foi usado no estado em que se encontra na reação subsequente.

EM ESI m/z 236,9 (M+H).

[00179] **12D:** 3-(5-bromo-2-metóxi d3-inicotinamido)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de(3R,4S)-*terc*-butila: A uma solução de ácido 5 -bromo-2-metóxi d3-nicotínico, sal de sódio (750 mg, 3,19 mmols), *cis*-1-boc-3-amino-4-fluoropirrolidina (652 mg, 3,19 mmols) e DIPEA (0,669 mL, 3,83 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado BOP (1693 mg, 3,83 mmols). A mistura de reação foi agitada a 23 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada. EtOAc (150 mL) foi adicionado ao material bruto. As orgânicas foram lavadas com água (50 mL), salmoura (50 mL) e secadas sobre Na₂SO₄. Filtragem e concentração produziram o produto bruto que foi triturado em água (50 mL). O sólido foi coletado como 3-(5-bromo-2-metóxi d3-inicotinamido)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (3R,4S)-*terc*-butila (1,23 g, 2,92 mmols, 92 % de produção) como uma mistura de isômeros *cis*.

EM ESI m/z 421,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 - 8,31 (m, 2H), 5,34 - 5,07 (m, 1H), 4,80 - 4,64 (m, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,78 - 3,54 (m, 2H), 3,22 (td, *J*=10,3, 4,8 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

[00180] A mistura racêmica foi separada usando condições de SFC quiral para produzir dois picos, 12D-1 (414,6 mg, 0,984 mmols) e 12D-2 (426,0 mg, 1,011 mmols). 12D-2 foi levado adiante na química subsequente.

[00181] **12D-1:**

EM ESI m/z 421,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,38 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 5,33 - 5,11 (m, 1H), 4,81 - 4,65 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,77 - 3,55 (m, 2H), 3,22 (td, *J*=10,3, 5,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

[00182] **12D-2:**

EM ESI m/z 421,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,38 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 5,33 - 5,08 (m, 1H), 4,80 - 4,64 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m,

1H), 3,77 - 3,55 (m, 2H), 3,22 (td, $J=10,4$, 5,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

[00183] **12E:** 5-bromo-N-((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3-nicotinamida, TFA: A uma solução de 3-(5-bromo-2-metóxi d3-nicotinamido)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (3R,4S)-*terc*-butila (200 mg, 0,475 mmols) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado TFA (0,914 mL, 11,87 mmols). Após agitar a 23 °C durante 1 h, a mistura de reação foi concentrada e triturada em dietil éter (5 mL). O sólido foi coletado como 5-bromo-N-((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3 - nicotinamida, TFA.

EM ESI m/z 320,9 (M+H).

[00184] **12F:** 5-bromo-N-((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3-nicotinamida: A uma solução de 5-bromo-N-((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3 -nicotinamida, TFA (207 mg, 0,476 mmols), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (64,7 mg, 0,476 mmols) e DIPEA (0,291 mL, 1,665 mmols) em DMF (3 mL) foi adicionado BOP (252 mg, 0,571 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente ON. A mistura de reação foi concentrada e transferida para um funil separatório com EtOAc (80 mL). As orgânicas foram lavadas com água (20 mL x 3), salmoura (20 mL) e secadas sobre Na₂SO₄. Filtração e concentração produziram um produto bruto que foi purificado em uma coluna de sílica-gel com hexanos/EtOAc (100/0 a 0/100) para produzir 5-bromo-N-((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3-nicotinamida (183 mg, 0,417 mmol, 88 % de produção).

EM ESI m/z 439,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 - 8,35 (m, 2H), 5,40 - 5,14 (m, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,95 - 3,63 (m, 2H), 3,44 (t, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 4H).

[00185] **12G:** N-((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-

fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinamida: Uma solução desgaseificada de 5-bromo-N-((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3 -nicotinamida (183 mg, 0,417 mmols), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (138 mg, 0,542 mmols), acetato de potássio (65,4 mg, 0,667 mmols) e aduzido de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (27,2 mg, 0,033 mmols) em dioxano (3 mL) foi aquecida para 65 °C durante 8 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite. A solução foi concentrada para fornecer o produto que foi usado no estado em se encontra.

EM ESI m/z 405,1 (M+H de ácido borônico).

[00186] **12H:** 3-metil 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-6-metóxi d3-piridin-3-il)-1H-indazol-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila: Uma solução desgaseificada de N-((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-metóxi d3-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinamida (205 mg, 0,421 mmols), 3-metil 6-bromo-1H-indazol-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (136 mg, 0,383 mmols), solução a 2 M de fosfato de potássio tribásico (0,57 mL, 1,149 mmols) e complexo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)dicloridrato (18,76 mg, 0,023 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada a 23 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada. EtOAc (80 mL) foi adicionado ao resíduo que foi lavado com água (20 mL), salmoura (20 mL) e secado sobre Na₂SO₄. Filtragem e concentração produziram um produto bruto que foi triturado com MeOH (2 mL). O sólido foi coletado como 3-metil 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-6-metóxi d3-piridin-3-il)-1H-indazol-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (167,6 mg, 0,264 µmol, 69 % de produção).

EM ESI m/z 635,1 (M+H)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (dd, $J=5,1$ 2,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=10,0$, 7,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, $J=7,0$, 2,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,46 - 5,18 (m, 1H), 4,92 - 4,61 (m, 1H), 4,09 - 3,58 (m, 6H), 3,42 - 3,26 (m, 1H funde-se com água), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 4H), 1,71 (s, 9H).

[00187] **12I:** Ácido 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-6-metóxi d3-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxílico: Um método substancialmente similar àquele descrito em 1H foi usado para fornecer ácido 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-6-metóxi d3-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxílico (130 mg, 0,245 mmols, 93 % de produção).

EM ESI m/z 521,1 (M+H)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 8,32 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,45 - 5,23 (m, 1H), 4,94 - 4,81 (m, 1H funde-se com MeOH), 4,21 - 3,68 (m, 4H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 4H).

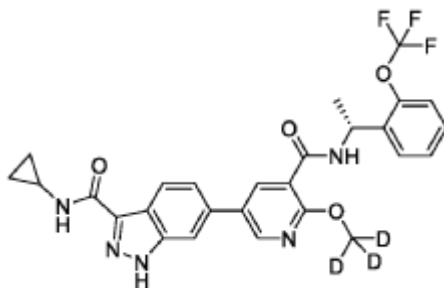
[00188] **12:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-6-metóxi d3-piridin-3-il)-N-metil d3-1H-indazol-3-carboxamida (3,9 mg, 7,3 μmol , 38 % de produção).

EM ESI m/z 537,3 (M+H)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (dd, $J=5,5$, 2,4 Hz, 1H), 8,49 (br dd, $J=11,9$, 7,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, $J=8,6$, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, $J=8,4$, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,42 - 5,22 (m, 1H), 4,87 - 4,62 (m, 1H), 4,12 - 3,29 (m, 4H sob pico de água), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 4H).

Exemplo 13 (R)-N-ciclopropil-6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-

(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

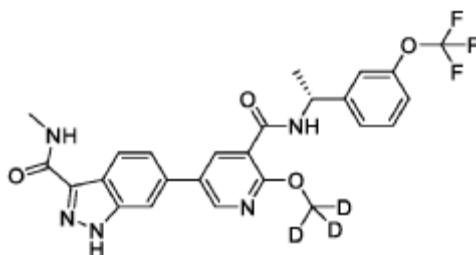


[00189] Protocolos similares usado para acessar 1 foram usados para fornecer (R)-N-ciclopropil-6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (6,5 mg, 12 μ mol, 29 % de produção).

EM ESI m/z 543,3 (M+H)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (dd, $J=8,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,36 (dd, $J=3,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,43 (t, $J=12$ Hz, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 1,47 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,74 - 0,62 (m, 4H).

Exemplo 14 (R)-6-(6-metóxi d3-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

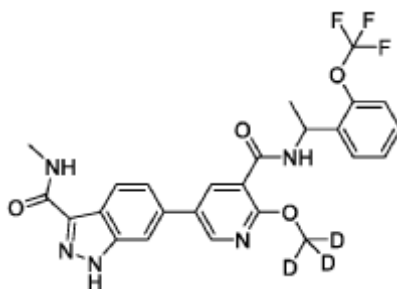


[00190] Protocolos similares usado para acessar 8 foram usados para fornecer (R)-6-(6-metóxi d3-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (25,8 mg, 50 μ mol, 26 % de produção).

EM ESI m/z 517,1 (M+H)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=8,5$, 1,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 5,31 (q, $J=7$. 1Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (d, $J=7$. 1Hz, 3H).

Exemplo 15. 6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, enantiômero desconhecido



[00191] **15A:** (+/-)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etanamina, HCl: Uma solução de 1 -(2-(trifluorometóxi)fenil)etanona (3,82 g, 18,71 mmols), acetato de amônio (8,65 g, 112 mmols) e cianobrório-hidreto de sódio (2,94 g, 46,8 mmols) em etanol (37 mL) foi aquecida para 80 °C durante 16 h. A mistura de reação foi filtrada para remover o sólido e o filtrado concentrado. Uma solução de salmoura saturada (80 mL) foi adicionada. A camada aquosa foi extraída com éter (50 mL x 3). As orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 . Filtragem e concentração produziram um produto bruto. O produto bruto foi dissolvido em éter (100 mL). À mistura de reação foi adicionado 4,0 M a HCl em 1,4-dioxano (7,02 mL, 28,1 mmols) e ela foi agitada durante 30 min. O sólido branco foi coletado como (+/-)-1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etanamina, HCl (1,36 g, 5,63 mmols, 30 % de produção).

EM ESI m/z 206,1 ($\text{M}+\text{H}$)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (dd, $J=7,6$, 2,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 1,64 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

[00192] **15:** Protocolos similares que levam a 1 foram usados para fornecer (+/-)-6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (123 mg, 0,237 mmols, 65 % de produção).

EM ESI m/z 517,4 (M+H)

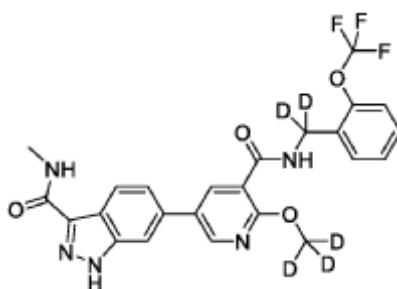
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 7,56 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 5,41 (br t, J=7,2 Hz, 1H), 2,83 (br d, J=4,3 Hz, 3H), 1,46 (br d, J=7,0 Hz, 3H).

[00193] 6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (123 mg, 0,237 mmols,) foi separada por meio de SFC preparativa com as seguintes condições: Cellulose-4 (3x25cm, 5 µm, #637399), pressão BPR: 100 barras, Temperatura: 35 °C, Taxa de fluxo: 200 mL/min, Fase móvel: CO₂/MeOH (65/35), Comprimento de onda de detecção: 220 nm. As frações de pico 1 foram combinadas para produzir 6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (26,9 mg, 52,1 µmol, 22,1%. pureza quiral: 99,5%).

EM ESI m/z 517,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, J=8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 5,57 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Hz, 3H).

Exemplo 16 6-(6-metóxi D3-5-((2-(trifluorometóxi)benzil D2)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

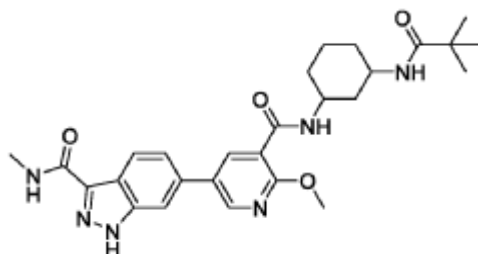


[00194] Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer 6-(6-metóxi D3-5-((2-(trifluorometóxi)benzil D2) carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3 -carboxamida (7,8 mg, 12,6 μ mol, 27 % de produção).

EM ESI m/z 505 (M+H)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, $J=2$. 1Hz, 1H), 8,46 (d, $J=2$, 1Hz, 1H), 8,38 (br d, $J=4,6$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=7,0$, 1,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 2,84 (d, $J=4,6$ Hz, 3H).

Exemplo 17 6-(6-metóxi-5-((3-pivalamidociclo-hexil)carbamoil)piridin-3-il)- N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, quiral, isômero desconhecido



[00195] **17A:** (3-(2-metóxi-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotinamido) ciclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (mistura de diastereômero): A uma solução de ácido 2-metóxi-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotínico (300 mg, 0,919 mmols), 1-N-Boc-1,3-ciclo-hexildiamina (236 mg, 1,10 mmols) e DIPEA (0,482 mL, 2,76 mmols) em DMF (4 mL) foi adicionado BOP (488 mg, 1,103 mmols). A mistura de reação foi agitada a 23 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir um produto bruto que foi triturado em água (30 mL). O sólido foi coletado como (3-(2-metóxi-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotinamido)ciclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (mistura

de diastereômero)

EM ESI m/z 523,1 (M+H)

[00196] **17B**: 6-(5-((3-aminociclo-hexil)carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, 2 TFA (mistura de diastereômero): A uma solução de (3-(2-metóxi-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotinamido)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (480 mg, 0,918 mmols) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado TFA (1,769 mL, 22,96 mmols). A mistura de reação foi agitada a 23 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir 6-(5-((3-aminociclo-hexil)carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, 2 TFA (mistura de diastereômero, 517 mg, 0,793 mmols, 86 % de produção).

EM ESI m/z 423,3 (M+H).

[00197] **17**: Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer 6-(6-metóxi-5-((3-pivalamidociclo-hexil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (Mistura de diastereômero, 331 mg, 0,653 mmols).

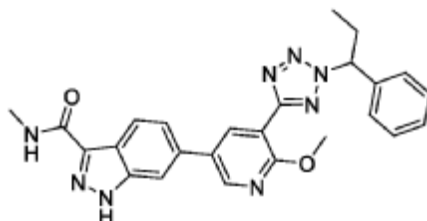
[00198] A mistura bruta foi separada por meio de SFC preparativa com as seguintes condições quiral IC (3x25cm, 5 µm), pressão BPR: 100 barras, temperatura: 35 °C, taxa de fluxo: 250 mL/min, fase móvel: CO₂/ MeOH (65/35), comprimento de onda de detecção: 220 nm. As frações de pico 3 foram combinadas para produzir 6-(6-metóxi-5-((3-pivalamidociclo-hexil)carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (32,7 mg, 65 µmol, 9,88%, pureza quiral: 92%).

EM ESI m/z 507,4 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 8,40 (br d, *J*=2,3 Hz, 2H), 8,34 (br d, *J*=7,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,17 (br d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 2,83 (d, *J*=4,6 Hz, 3H), 1,77 (br d, *J*=13,0 Hz, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 6H), 1,35 (br d, *J*=9,5 Hz,

1H), 1,11 - 1,07 (m, 9H).

Exemplo 18 6-(6-metóxi-5-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, enantiômeros descomhecidos



[00199] **18A:** (rac)-(1-bromopropil)benzeno: Uma solução de 1-fenilpropan-1-ol (0,5 g, 3,67 mmols) e brometo de fósforo (0,693 mL, 7,34 mmols) em CHCl_3 (10 mL) foi aquecida a 70 °C durante 16 h. A mistura de reação foi extinta com gelo (20 mL) e diluída com acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com água (20 mL) seguida por salmoura (20 mL). As orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas em vácuo para obter o produto bruto que foi purificado usando cromatografia em sílica-gel com hexanos/CFLCL (4/1) para fornecer (rac)-(1-bromopropil)benzeno (540 mg, 2,71 mmols, 74 % de produção).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 - 7,29 (m, 5H), 4,91 (dd, $J=7,9$, 7,0 Hz, 1H), 2,41 - 2,12 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

[00200] **18B:** 5-bromo-2-metóxi-3-(1H-tetrazol-5-il)piridina: Uma solução de 5-bromo-2-metoxinicotinonitrila (1,09 g, 5,12 mmols) e azido-tributilestanho (1,402 mL, 5,12 mmols) em DMF (15 mL) foi aquecida para 150 °C durante 2,5 h sob micro-ondas. A mistura de reação foi concentrada e diluída com uma mistura de MeOH (19 mL)/água (13,5 mL)/HOAc (5,5 mL). Um sólido branco precipitou-se. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. O sólido foi coletado e triturado em tolueno (10 mL). O sólido branco foi coletado como 5-bromo-2-metóxi-3-(1H-tetrazol-5-il)piridina (1,172 g, 4,45 mmols, 87 % de produção).

EM ESI m/z 256,0 (M+H)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 - 8,53 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

[00201] **18C:** (rac)-(5-bromo-2-metóxi-3-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridina: Uma solução de 5-bromo-2-metóxi-3-(1H-tetrazol-5-il)piridina (300 mg, 1,172 mmols), (+/-)-(1-bromopropil)benzeno (292 mg, 1,465 mmols) e K_2CO_3 (243 mg, 1,757 mmols) em DMF (8 mL) foi agitada a 23 °C durante 24 h. A mistura de reação foi concentrada e diluída com EtOAc (100 mL). As orgânicas foram lavadas com solução de LiCl a 10% (30 mL), salmoura (30 mL) e secadas sobre Na_2SO_4 . Filtragem e concentração produziram um produto bruto que foi purificado usando cromatografia em sílica-gel com hexanos/EtOAc (2/1) para produzir (rac)-(5-bromo-2-metóxi-3-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridina (286,7 mg, 0,738 mmols, 63 % de produção).

EM ESI m/z 374,0 (M+H)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 5,87 (dd, $J=8,9$, 6,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,76 - 2,57 (m, 1H), 2,50 - 2,30 (m, 1H), 0,98 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

[00202] **18D:** (rac)-2-metóxi-3-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina: Uma solução desgaseificada de (rac)-5-bromo-2-metóxi-3-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridina (276 mg, 0,738 mmols), bis(pinacolato)diboro (225 mg, 0,885 mmols), acetato de potássio (109 mg, 1,106 mmols) e complexo de diclorometano de dicloridrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) (60,2 mg, 0,074 mmols) em dioxano (5 mL) foi aquecida para 80 °C durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada e purificada em uma coluna de sílica-gel com hexanos/EtOAc (100/0 a 60/40) para produzir (rac)-2-metóxi-3-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (312 mg, 0,741

mmols, 100 % de produção).

EM ESI m/z 422,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 3H), 6,01 (dd, *J*=8,9, 6,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,76 - 2,26 (m, 2H), 1,39 (s, 12H), 0,97 (t, *J*=7,3 Hz, 3H).

[00203] **18E:** 6-bromo-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butila:

[00204] Protocolos similares que levam a 1G foram usados para fornecer 6-bromo-3 -(metil carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butila (346 mg, 0,978 mmol, 34 % de produção).

EM ESI m/z 354,1 (M+H)

[00205] **18:** (rac)-6-(6-metóxi-5-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida: Uma solução desgasificada de 6-bromo-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butila (130 mg, 0,367 mmols), 2-metóxi-3-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (155 mg, 0,367 mmols), aduzido de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,98 mg, 0,022 mmols) e solução a 2M de fosfato de potássio tribásico (0,551 mL, 1,101 mmols) em DMF (2 mL) foi aquecida para 100 °C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada e purificada em um Combiflash RF200 com Coluna: 100g C18 RediSep Rf High performance Gold, solvente A: 0,1% de TFA em água/MeOH (90/10), solvente B: 0,1% de TFA em água/MeOH (10/90), taxa de fluxo: 60 mL/min., % inicial de B: 10%, % final: 100%, comprimento de onda 1: 254, comprimento de onda 1: 220 para produzir (rac)-6-(6-metóxi-5-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (92,7 mg, 0,198 μmol, 54 % de produção).

EM ESI m/z 469,0 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, *J*=2,6 Hz, 1H),

7,80 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=8,5$, 0,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,78 (dd, $J=8,4$, 1,5 Hz, 1H), 6,76 - 6,72 (m, 2H), 6,65 - 6,53 (m, 3H), 5,23 (dd, $J=8,9$, 6,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,65 (dt, $J=14,2$, 6,9 Hz, 1H), 0,18 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

[00206] O material foi separado por meio de SFC preparativa com as seguintes condições: quiralcel OJ-H (3x25cm, 5 μ m), pressão BPR: 100 barras, temperatura: 40°C, taxa de fluxo:

[00207] 160 mL/min, fase móvel: CO₂/MeOH w 0,1% de NH₄OH (78/22), comprimento de onda de detecção: 250 nm.

[00208] **18-1:** As frações de pico 1 foram combinadas para produzir 6-(6-metóxi-5-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (a) (32 mg, 0,068 mmols, 35%, pureza quiral: 99,5%).

EM ESI m/z 469,1 (M+H)

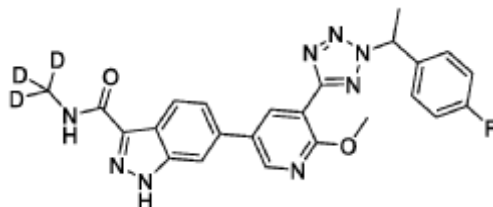
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,66 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 6,04 (dd, $J=9,0$, 6,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

[00209] **18-2:** As frações de pico 2 foram combinadas para produzir 6-(6-metóxi-5-(2-(1-fenilpropil)-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (b) (32 mg, 0,068 mmols, 35%, pureza quiral: 99,4%).

EM ESI m/z 469,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,37 (q, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (dd, $J=8,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 3H), 6,17 (dd, $J=8,8$, 6,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,84 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,62 - 2,50 (m, 1H funde-se com DMSO), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 0,90 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Exemplo 19 6-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-6-metoxipiridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, enantiômeros desconhecidos



[00210] **19A:** 6-bromo-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida: Protocolos similares que levam a 1F foram usados para fornecer 6-bromo-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (231 mg, 0,895 mmols).

EM ESI m/z 257,1 (M+H)

[00211] **19B:** 6-bromo-3-((metil-d₃)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butila: Protocolos similares que levam a 1G foram usados para fornecer 6-bromo-3-((metil-d₃)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butila (149 mg, 0,414 mmols, 79 % de produção).

EM ESI m/z 357,0 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 1H), 7,61 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1H), 1,76 (s, 9H).

[00212] **19C:** 6-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida: Um método substancialmente similar àquele descrito em 1L foi usado para fornecer 6-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (97 mg, 0,305 mmols, 73 % de produção).

EM ESI m/z 311,1 (M+H)

[00213] **19D:** 6-(6-metóxi-5-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida: Um método substancialmente similar àquele descrito em 18B foi usado para fornecer 6-(6-metóxi-5-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (32 mg, 0,091 μmol, 29 % de produção).

EM ESI m/z 354,1 (M+H)

[00214] **19E:** (+/-)-6-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-6-

metoxipiridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida: Um método substancialmente similar àquele descrito em 18C foi usado para fornecer (+/-)-6-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-6-metoxipiridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida (16 mg, 0,033 mmols, 37 % de produção).

EM ESI m/z 476,1 (M+H).

[00215] **19-1:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 180 foi usado para fornecer 6-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-6-metoxipiridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida PK1 (a) (2,1 mg, 0,0042 mmols, 13 % de produção).

EM ESI m/z 476,1 (M+H)

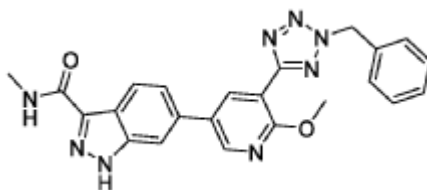
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (br s, 1H), 8,57 (q, J=2,5 Hz, 2H), 8,51 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,14 - 7,00 (m, 3H), 6,18 (q, J=1,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,15 (d, J=1,1 Hz, 3H).

[00216] **19-2:** PK2 (b): 6-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-6-metoxipiridin-3-il)-N-(metil-d₃)-1H-indazol-3-carboxamida PK2(b) (4,6 mg, 0,0097 mmols, 29 % de produção).

EM ESI m/z 476,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 6,32 (q, J=7,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,12 (d, J=7,1 Hz, 3H).

Exemplo 20 6-[5-(2-benzil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida



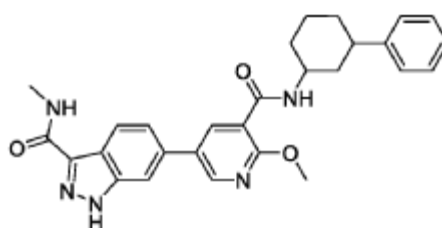
[00217] Protocolos similares que levam a 19 foram usados para fornecer 6-[5-(2-benzil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-6-metoxipiridin-3-il]-N-

metil-1H-indazol-3-carboxamida (6,0 mg, 0,013 mmols, 19c% de produção).

EM ESI m/z 441,2 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,69 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (br d, *J*=4,5 Hz, 1H), 8,26 (br d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 5H), 6,04 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,83 (br d, *J*=4,4 Hz, 3H).

Exemplo 21 6-{6-metóxi-5-[(3-fenilciclo-hexil)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, isômeros desconhecidos



[00218] **21A:** ácido 2-metóxi-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotínico: Protocolos similares que levam a 1H foram usados para fornecer ácido 2-metóxi-5-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)nicotínico (735 mg, 2,072 mmols, 96 % de produção).

EM ESI m/z 327,1 (M+H)

[00219] **21:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer 6-{6-metóxi-5-[(3-fenilciclo-hexil)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (mistura de diastereômero, 251 mg, 0,510 μmol, 83 % de produção). A mistura bruta foi separada por meio de SFC preparativa com as seguintes condições quiralpak OD (3x25cm, 5 μm), pressão BPR: 100 barras, temperatura: 40 °C, taxa de fluxo: 170 mL/min, fase móvel: CO₂/MeOH (68/32), comprimento de onda de detecção: 220 nm.

[00220] **21-1:** As frações de pico 1 foram combinadas para produzir 6-{6-metóxi-5-[(3-fenilciclo-hexil)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (78 mg, 158 μmol, 30%, pureza quiral: 98,7%).

EM ESI m/z 484,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,65 (br s, 1H), 8,72 (d, =2,6 Hz, 1H), 8,44 -8,34 (m, 3H), 8,26 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,35 -7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,96 - 2,80 (m, 4H), 2,02 - 1,47 (m, 8H).

[00221] **21-2:** As frações de pico 3 foram combinadas para produzir 6-{6-metóxi-5-[(3-fenilciclo-hexil)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (11,4 mg, 24 μmol, 4,5%, pureza quiral: 99,5%).

EM ESI m/z 484,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,64 (br s, 1H), 8,68 (d, =2,6 Hz, 1H), 8,40 -8,32 (m, 2H), 8,27 - 8,22 (m, 1H), 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (dq, J=11,7, 3,9 Hz, 1H), 2,83 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,58 - 1,32 (m, 4H).

[00222] **21-3:** As frações de pico 2 foram combinadas para produzir 6-{6-metóxi-5-[(3-fenilciclo-hexil)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (63 mg, 130 μmol, 25%, pureza quiral: 98,7%).

EM ESI m/z 484,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,65 (s, 1H), 8,72 (d, =2,6 Hz, 1H), 8,44 -8,34 (m, 3H), 8,26 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,35 -7,25 (m, 4H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,84 (d, J=4,8 Hz, 4H), 2,01 - 1,47 (m, 8H).

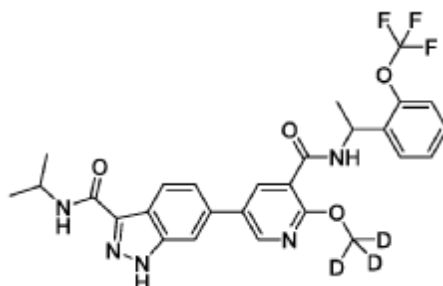
[00223] **21-4:** As frações de pico 4 foram combinadas para produzir 6-{6-metóxi-5-[(3-fenilciclo-hexil)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (8,4 mg, 17 μmol, 3,4%, pureza quiral: 92,6%).

EM ESI m/z 484,1 (M+H)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,64 (br s, 1H), 8,68 (d, =2,6 Hz, 1H), 8,43 - 8,31 (m, 2H), 8,27 - 8,22 (m, 1H), 8,19 (d, J=1,1

Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=8,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 2,83 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,59 - 1,10 (m, 4H).

Exemplo 22 (rac)-N-isopropil-6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



[00224] **22A:** Ácido d3-nicotínico de 5-(3-(isopropilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-metóxi: Protocolos similares que levam a 1H foram usados para fornecer ácido d3-nicotínico de 5-(3-(isopropilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-metóxi (273 mg).

EM ESI m/z 358,2 (M+H)

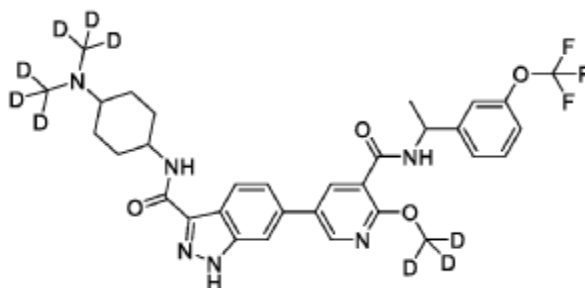
[00225] **22:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer (rac)-N-isopropil-6-(6-metóxi d3-5-((1-(2-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (5,1 mg, 8,99 μ mol, 21 % de produção).

EM ESI m/z 545,1 (M+H)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (br d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,24 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,10 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,56 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 5,48 - 5,36 (m, 1H), 4,18 (dq, $J=13,7$, 6,5 Hz, 1H), 1,47 (br d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,21 (br d, $J=6,7$ Hz, 6H).

Exemplo 23 N-(4-(dimetil d6-amino)ciclo-hexil)-6-(6-metóxi d3-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-

carboxamida (mistura de diastereômero)



[00226] **23A:** (4-(bis(metil-d₃)amino)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (mistura de diastereômero): A uma solução de N-4-Boc-aminociclo-hexanona (100 mg, 0,469 mmols), dimetil d₆-amina (103 mg, 1,172 mmols) e trietilamina (0,163 mL, 1,172 mmols) em MeOH (2 mL) e THF (2 mL) a 23 °C foi adicionado cianobrório-hidreto de sódio (73,7 mg, 1,172 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 16 h e concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc (30 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL) e secada sobre sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir (4-(bis(metil-d₃)amino)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (mistura de diastereômero, 93 mg, 372 µmol, 79 % de produção).

EM ESI m/z 249,4 (M+H)

[00227] **23B:** N1,N1-bis(metil-d₃)ciclo-hexano-1,4-diamina (mistura de diastereômero): Uma solução de (4-(dimetil-d₆-amino)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (92,5 mg, 0,372 mmols) e TFA (0,717 mL, 9,31 mmols) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi agitada a 23 °C durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada para produzir N1,N1-bis(metil-d₃)ciclo-hexano-1,4-diamina (mistura de diastereômero, 148 mg, 393 µmol, 100 % de produção).

[00228] **23C:** ácido 5-(3-((4-(bis(metil-d₃)amino)ciclo-hexil)carbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-(metóxi-d₃)nicotínico (mistura de diastereômero): Protocolos similares que levam a 1H foram usados para fornecer o ácido 5-(3-((4-(bis(metil-d₃)amino)ciclo-

hexil)carbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-(metóxi-d₃)nicotínico (mistura de diastereômero, 93 mg).

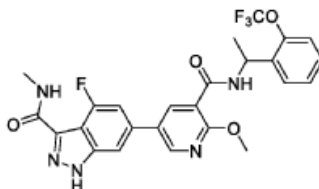
EM ESI m/z 447,1 (M+H)

[00229] **23:** Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer N-(4-(bis(metil-d₃)amino)ciclo-hexil)-6-(6-(metóxi-d₃)-5-((1-(3-(trifluorometóxi)fenil)etil)carbamoil)piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (mistura de diastereômero, 4,4 mg, 6,80 µmol, 17 % de produção).

EM ESI m/z 634,3 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 -8,04 (m, 3H), 7,87 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,25 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 5,21 (br t, J=1,2 Hz, 1H), 4,27 - 3,82 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,44 (m, 7H).

Exemplo 24 4-fluoro-6-[6-metóxi-5-({1-[2-(trifluorometóxi)fenil]-etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida



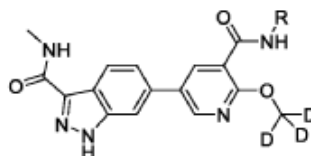
[00230] Um método substancialmente similar àquele descrito em 1 foi usado para fornecer 4-fluoro-6-[6-metóxi-5-({1-[2-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (racemato, 6,3 mg, 11 µmol, 34 % de produção).

EM ESI m/z 532,3 (M+H)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,72 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,38 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 4H), 5,47 - 5,36 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,82 (d, J=4,6 Hz, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H).

Tabela 1. Os compostos na Tabela 1 foram feitos de uma forma similar ao exemplo 1.

[00231] A estereoquímica não delineada é racêmica, a menos que de outro modo observado no texto.



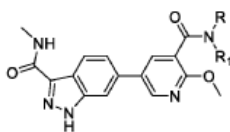
Ex	Name	R	M+H
25	6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1S)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		517.1
26	tert-butyl 3-{[2-(deutero)methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl]formamido}propanoate		457.2
27	6-(5-{[(3S)-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		497.3
28	tert-butyl 3-{[2-(deutero)methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl]formamido}-2,2-dimethylpropanoate, TFA		485.1
29	tert-butyl (3R)-3-{[2-(deutero)methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl]formamido}butanoate		471.4
30	6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		535.2
31	6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		519.1
32	6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		519.3
33	6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		501.2
34	6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		501.2
35	6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1S)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		501.0
36	6-[5-{[1-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		519.0

Legenda:

25 6-[6-(deutero)metóxi-5-{[(1S)-1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil]carbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

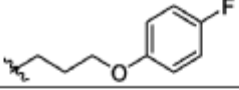
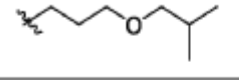
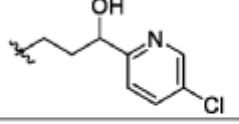
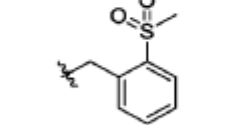
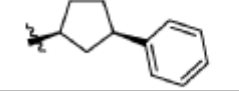
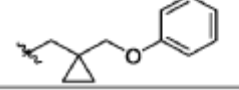
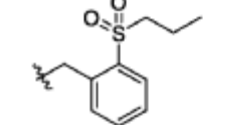
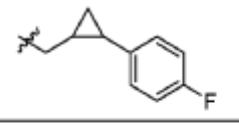
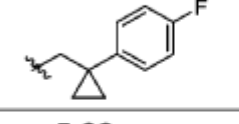
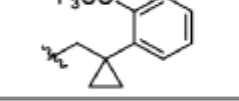
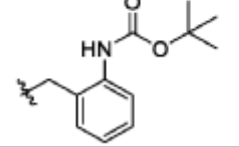
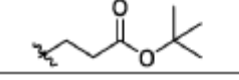
- 26 3-{{2-(deutero)metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido}propanoato de *terc*-butila
- 27 6-(5-{{(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil}carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA
- 28 3-{{2-(deutero)metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido}-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butila, TFA
- 29 (3R)-3-{{2(deutero)metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido}butanoato de *terc*-butila
- 30 6-(5-{{(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 31 6-(5-{{(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 32 6-(5-{{(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 33 6-[6-(deutero)metóxi-5-{{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 34 6-[6-(deutero)metóxi-5-{{(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 35 6-[6-(deutero)metóxi-5-{{(1S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil}piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 36 6-[5-{{1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 2. Os compostos na Tabela 2 foram feitos de uma forma similar ao exemplo 1. Estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto. Nos casos onde R¹ não é hidrogênio, a amina total é mostrada na coluna de grupo R.

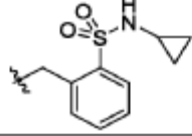
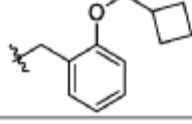
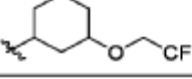
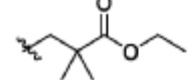
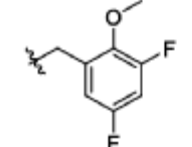
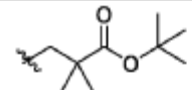
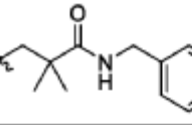
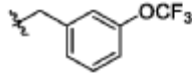
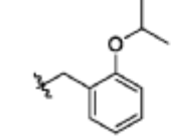
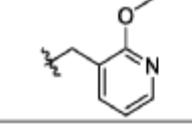
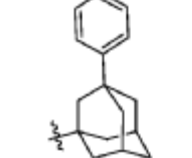


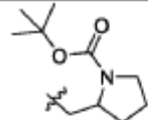
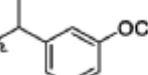
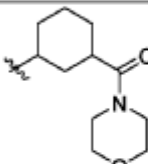
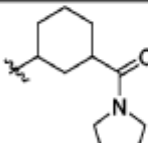
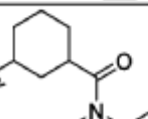
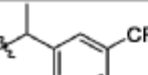
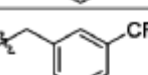
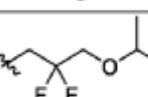
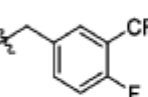
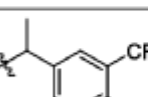
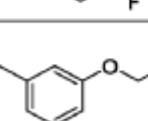
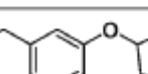
Ex	Name	R	M+H
37	6-{6-methoxy-5-[(3-phenylbutyl)carbamoyl]pyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		461.3
38	6-(5-{[3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		490.3
39	6-(5-{[3-(3,4-difluorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		496.4
40	6-(5-{[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		478.0
41	6-(5-{[3-(4-fluorophenyl)butyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		476.0
42	6-[5-({[2-(3-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl}carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		474.1
43	6-[5-({[(1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl}carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, homochiral		474.0
44	6-[5-({[(1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl}carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, homochiral		474.0
45	6-(6-methoxy-5-({[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]carbamoyl}pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		442.0
46	6-(6-methoxy-5-({[(1S,2R)-2-phenylcyclopropyl]carbamoyl}pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		442.0
47	6-(6-methoxy-5-({[2-(phenylsulfamoyl)ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		509.0
48	6-[5-({[2-(3-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl}carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, cis, homochiral		474.3
49	6-[5-({[2-(3-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl}carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, cis, homochiral		474.1
50	6-[5-({[4-fluoro-2-(oxan-4-yloxy)phenyl]methyl}carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		534.1
51	6-[6-methoxy-5-({[(1S,2R)-2-phenylcyclopropyl]methyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		456.3

52	6-[6-methoxy-5-({[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		456.1
53	6-[6-methoxy-5-({[2-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		500.9
54	6-{5-[(2-[(dimethylamino)methyl]phenyl)methyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		472.9
55	6-{6-methoxy-5-[(3-phenoxypropyl)carbamoyl]pyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		460.2
56	6-{5-[(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)carbamoyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		476.1
57	6-{5-[(2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]phenyl)methyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		529.2
58	6-(6-methoxy-5-({[2-methoxyphenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		446.2
59	6-[6-methoxy-5-({[2-(2-methylpropoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		488.0
60	6-(5-{[3-(tert-butoxy)propyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		440.3
61	6-(6-methoxy-5-({[3-(oxan-2-yloxy)propyl]carbamoyl}pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		468.2
62	6-(5-{[3-(cyclohexyloxy)propyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		466.3

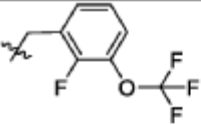
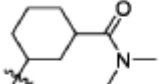
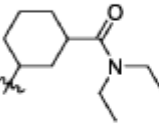
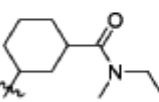
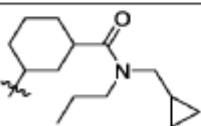
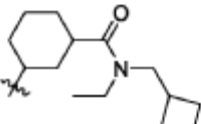
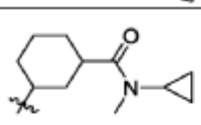
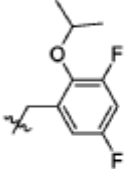
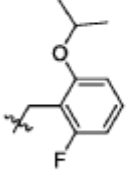
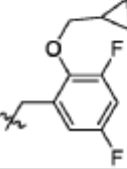
63	6-(5-([3-(4-fluorophenoxy)propyl]carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		478.3
64	6-(6-methoxy-5-([3-(2-methylpropoxy)propyl]carbamoyl]pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		440.3
65	6-(5-([3-(5-chloropyridin-2-yl)-3-hydroxypropyl]carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		495.0
66	6-(5-([2-(methanesulfonylphenyl)methyl]carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		494.1
67	6-(6-methoxy-5-([(1S,3R)-3-phenylcyclopentyl]carbamoyl]pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		470.0
68	6-[6-methoxy-5-([1-(phenoxy)methyl]cyclopropyl)methyl]carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		486.2
69	6-[6-methoxy-5-([2-(propane-1-sulfonyl)phenyl]methyl]carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		521.9
70	6-[5-([(1R,2R)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl]carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, trans, homochiral		474.2
71	6-[5-([1-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl]carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		474.2
72	6-[6-methoxy-5-([1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclopropyl]methyl]carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		540.3
73	tert-butyl N-{2-[(2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl]formamido)methyl]phenyl} carbamate		531.4
74	tert-butyl 3-[(2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl]formamido]propanoate		454.1

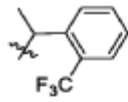
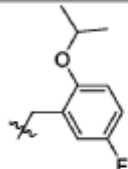
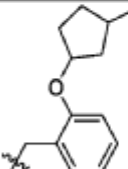
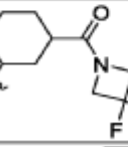
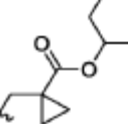
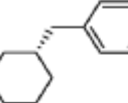
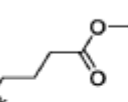
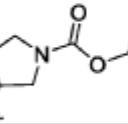
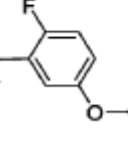
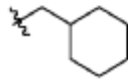
75	6-[6-methoxy-5-({[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		514.4
76	6-[6-methoxy-5-({[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		514.3
77	tert-butyl N-[(1R,2S)-2-[(2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl)]formamido)methyl]cyclohexyl]carbamate		537.1
78	6-[5-({[2-(difluoromethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		482.2
79	6-(6-methoxy-5-({[2-(phenyloxan-3-yl)methyl]carbamoyl}pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		500.3
80	6-[6-methoxy-5-({[2-(propane-2-sulfonyl)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		522.2
81	6-(5-({[2-(2-dimethylcyclohexyl)methyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		450.1
82	6-(5-({[2-(ethylphenyl)methyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		444.2
83	6-(5-({[2-(tert-butyloxan-3-yl)methyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		480.1
84	6-(5-({[2-(cyanophenyl)methyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		441.0

85	6-[5-({[2-(cyclopropylsulfamoyl)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		535.2
86	6-[5-({[2-(cyclobutylmethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		500.2
87	6-(6-methoxy-5-{[3-(2,2,2-trifluoroethoxy)cyclohexyl]carbamoyl}pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		506.3
88	ethyl 3-({2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl}formamido)-2,2-dimethylpropanoate		454.2
89	6-(5-({[3-(3,5-difluoro-2-methoxyphenyl)methyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		482.2
90	tert-butyl 3-({2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl}formamido)-2,2-dimethylpropanoate		482.2
91	6-{5-[(2-({[4-fluorophenyl]methyl} carbamoyl)-2,2-dimethylethyl)carbamoyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		533.3
92	6-[6-methoxy-5-({[3-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		500.2
93	6-[6-methoxy-5-({[2-(propan-2-yloxy)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		473.9
94	6-(6-methoxy-5-({[2-methoxypyridin-3-yl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		447.2
95	6-{6-methoxy-5-[(3-phenyladamantan-1-yl)carbamoyl]pyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		536.3

96	6-[6-methoxy-5-({1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropanoyl)pyrrolidin-2-yl)methyl} carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		547.2
97	6-[6-methoxy-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl} carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		514.1
98	6-(6-methoxy-5-({3-(morpholine-4-carbonyl)cyclohexyl} carbamoyl]pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		521.4
99	6-(6-methoxy-5-({3-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclohexyl} carbamoyl]pyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		505.3
100	6-[6-methoxy-5-({3-[methyl(propyl)carbamoyl]cyclohexyl} carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		507.0
101	6-[6-methoxy-5-({1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl} carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		498.2
102	6-[6-methoxy-5-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		484.2
103	6-(5-({[2,2-difluoro-3-(propan-2-yloxy)propyl] carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		462.0
104	6-[5-({[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		502.0
105	6-[5-({[1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		516.3
106	6-[5-({[3-(cyclopropylmethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		486.1
107	6-[5-({[3-(cyclopentyloxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		500.3

108	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		484.2
109	6-[6-methoxy-5-({[1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		498.0
110	6-[5-({[2-(cyclopentylmethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		514.0
111	6-[6-methoxy-5-({[3-(propan-2-yloxy)phenyl]methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		474.0
112	6-[5-({[2-(cyclobutylmethoxy)pyridin-3-yl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		501.2
113	6-[5-({[2-(cyclohexyloxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		514.1
114	6-[5-({[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		502.0
115	6-[5-({[3-(cyclobutylmethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		500.2
116	6-(5-({[2,2-dimethylcyclopentyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		436.0
117	6-[5-({[3-(cyclobutylmethoxy)pyridin-2-yl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		500.9
118	6-[6-methoxy-5-[(3-phenoxy)cyclohexyl]carbamoyl]pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		500.0

119	6-[5-({[2-fluoro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		518.1
120	6-(5-{[3-(dimethylcarbamoyl)cyclohexyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		479.0
121	6-(5-{[3-(diethylcarbamoyl)cyclohexyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		507.1
122	6-[5-({3-[ethyl(methyl)carbamoyl]cyclohexyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		493.0
123	6-[5-({3-[(cyclopropylmethyl)(propyl)carbamoyl]cyclohexyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		547.2
124	6-[5-({3-[(cyclobutylmethyl)(ethyl)carbamoyl]cyclohexyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		547.2
125	6-[5-({3-[cyclopropyl(methyl)carbamoyl]cyclohexyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		505.2
126	6-[5-({[3,5-difluoro-2-(propan-2-yloxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		510.1
127	6-[5-({[2-fluoro-6-(propan-2-yloxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		492.0
128	6-[5-({[2-(cyclopropylmethoxy)-3,5-difluorophenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		522.0

129	6-[6-methoxy-5-({1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, homochiral, unknown isomer		498.0
130	6-[5-({[5-fluoro-2-(propan-2-yloxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		492.2
131	6-{6-methoxy-5-[(2-[(3-methylcyclopentyl)oxy]phenyl)methyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		514.2
132	6-(5-{[3-(3,3-difluoroazetidine-1-carbonyl)cyclohexyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		527.2
133	cyclohexyl 1-[(2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl}formamido)methyl]cyclopropane-1-carboxylate, TFA		506.0
134	6-{5-[(3S)-3-[(4-fluorophenyl)methyl]piperidine-1-carbonyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		502.1
135	tert-butyl 4-({2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl}formamido)butanoate		468.0
136	tert-butyl (3S)-3-{2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridine-3-amido}pyrrolidine-1-carboxylate		495.4
137	6-[5-({[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		518.2
138	6-{5-[(cyclohexylmethyl)carbamoyl]-6-methoxypyridin-3-yl}-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		421.9

139	tert-butyl (3S)-3-({2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl}formamido)butanoate		468.4
140	cyclopentyl 1-[(2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl}formamido)methyl]cyclopropane-1-carboxylate		492.3
141	tert-butyl (3R)-3-({2-methoxy-5-[3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]pyridin-3-yl}formamido)butanoate		468.2
142	6-[5-({3-[cyclopropyl(cyclopropylmethyl)carbamoyl]propyl}carbamoyl)-6-methoxypyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		505.1
143	6-[6-methoxy-5-({4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl}methyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		485.1

Legenda:

Nome

37 6-{6-metóxi-5-[3-fenilbutil]carbamoil}piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

38 6-(5-{[3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)propil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

39 6-(5-{[3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

40 6-(5-{[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

41 6-(5{[3-(4-fluorofenil)butil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

42 6-[5-({[2-(3-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

43 6-[5-({[(1S,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

44 6-[5-({[(1S,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral

45 6-(6-metóxi-5-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]carbamoil}piridin-3-il)-N-

metil-1H-indazol-3-carboxamida

46 6-(6-metóxi-5-{[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

47 6-(6-metóxi-5-{[2-(fenilsulfamoil)etil]carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

48 6-[5-({[2-(3-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, cis, homoquiral

49 6-[5-({[2-(3-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, cis, homoquiral

50 6-[5-({[4-fluoro-2-(oxan-4-ilóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

51 6-[6-metóxi-5-({[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

52 6-[6-metóxi-5-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

53 6-[6-metóxi-5-({[2-(morfolin-4-il)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

54 6-[5-({[2-[(dimetilamino)metil]fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

55 6-[6-metóxi-5-[(3-fenoxipropil)carbamoil]piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

56 6-[5-[(2-hidróxi-3-fenoxipropil)carbamoil]-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

57 6-[5-({[2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

58 6-(6-metóxi-5-({[2-metoxifenil]metil}carbamoil)-piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

59 6-[6-metóxi-5-({[2-(2-metilpropóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

60 6-(5-({[3-(terc-butóxi)propil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-

1H-indazol-3-carboxamida

61 6-(6-metóxi-5-{[3-(oxan-2-ilóxi)propil]carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

62 6-(5-{[3-(ciclo-hexilóxi)propil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

63 6-(5-{[3-(4-fluorofenóxi)propil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

64 6-(6-metóxi-5-{[3-(2-metilpropóxi)propil]carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

65 6-(5-{[3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxipropil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

66 6-(5-{[2-metanossulfonilfenil]metil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

67 6-(6-metóxi-5-{[(1S, 3R)-3-fenilciclopentil]carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

68 6-[6-metóxi-5-({[1-(fenoximetil)ciclopropil]metil}carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

69 6-[6-metóxi-5-({[2-(propano-1-sulfonil)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

70 6-[5-({[1R,2R)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil)metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, *trans*, homoquiral

71 6-[5-({[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

72 6{6-metóxi-5-({[1-[2-(trifluorometóxi)fenil]ciclopropil]metil}carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

73 N-{2-[(2-metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il)formamido]metil]fenil}carbamato de terc-butila

74 3-({2-metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-

il}formamido)propanoato de terc-butila

75 6-[6-metóxi-5-({[2-(2,2,2-trifluoroetóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

76 6-[6-metóxi-5-({[2-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

77 N-[(1R,2S)-2-([2-metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)metil]ciclo-hexil]carbamato de terc-butila

78 6-[5-({[2-(difluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

79 6-(6-metóxi-5-{[2-feniloxan-3-il]metil}carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

80 6-[6-metóxi-5-({[2-(propano-2-sulfonil)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

81 6-(5-({[(2,2-dimetilciclo-hexil)metil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

82 6-(5-({[(2-etilfenil)metil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

83 6-(5-({[2-terc-butiloxan-3-il]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

84 6-(5-({[(2-cianofenil)metil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

85 6-[5-({[2-(ciclopropilsulfamoil)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

86 6-[5-({[2-(ciclobutilmetóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

87 6-(6-(metóxi-5-{[3-(2,2,2-trifluorometóxi)ciclo-hexil]carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

88 3-({2-metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido)-2,2-dimetilpropanoato de etila

- 89 6-(5-([(3,5-difluoro-2-metoxifenil)metil]carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 90 3-({2-metóxi-5-[3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]piridin-3-il}formamido-2,2-dimetilpropanoato de terc-butila
- 91 6-{5-([2-([(4-fluorofenil)metil]carbamoil)-2,2-dimetiletil]carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 92 6-[6-metóxi-5-({[3-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 93 6-[6-metóxi-5-({[2-(propan-2-ilóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 94 6-(6-metóxi-5-({[2-metoxipiridin-3-il]metil}carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 95 6-{6-metóxi-5-[(3-feniladamantan-1-il)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 96 6-[6-metóxi-5-({[1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)pirrolidin-2-il]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 97 6-[6-metóxi-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 98 6-(6-metóxi-5-{[3-morfolina-4-carbonil]ciclo-hexil}carbamoil)piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 99 6-(6-metóxi-5-{[3-(pirrolidina-1-carbonil)ciclo-hexil]carbamoil}piridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 100 6-[6-metóxi-5-({3-[metil(propil)carbamoil]ciclo-hexil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 101 6-[6-metóxi-5-({1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 102 6-[6-metóxi-5-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 103 6-(5-{[2,2-difluoro-3-(propan-2-ilóxi)propil]carbamoil}-6-

- metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 104 6-[5-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 105 6-[5-({1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 106 6-[5-({[3-(ciclopropilmetóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 107 6-[5-({[3-(ciclopentilóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 108 6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 109 6-[6-metóxi-5-({1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 110 6-[5-({[2-(ciclopentilmetóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 111 6-[6-metóxi-5-({[3-(propano-2-ilóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA
- 112 6-[5-({[2-(ciclobutilmetóxi)piridin-3-il]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 113 6-[5-({[2-(ciclo-hexilóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 114 6-[5-({[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 115 6-[5-({[3-(ciclobutilmetóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 116 6-(5-{{[2,2-dimetilciclopentil]metil}carbamoil})-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida
- 117 6-[5-({[3-(ciclobutilmetóxi)piridin-2-il]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA
- 118 6-{6-metóxi-5-[(3-(fenoxiciclo-hexil)carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-

1H-indazol-3-carboxamida

119 6-[5-({[2-fluoro-3-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

120 6-(5-{[3-(dimetilcarbamoil)ciclo-hexil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

121 6-(5-{[3-(dietilcarbamoil)ciclo-hexil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

122 6-[5-({3-[etil(metil)(carbamoil)ciclo-hexil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

123 6-[5-({3-[(ciclopropilmetil)(propil)carbamoil]ciclo-hexil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

124 6-[5-({3-[(ciclobutilmetil)(etil)carbamoil]ciclo-hexil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

125 6-[5-({3-[ciclopropil(metil)carbamoil]ciclo-hexil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

126 6-[5-({[3,5-difluoro-2-(propan-2-ilóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

127 6-[5-({[2-fluoro-6-(propan-2-ilóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

128 6-[5-({[2-(ciclopropilmetóxi)-3,5-difluorofenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

129 6-[6-metóxi-5-({1-[2-trifluorometil]fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, isômero desconhecido

130 6-[5-({[5-fluoro-2-(propan-2-ilóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metoxipiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

131 6-{6-metóxi-5-[(2-[(3-metilciclopentil)óxi]fenil}metil)carbamoil]piridin-3-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

132 6-(5-{[3-(3,3-difluoroazetidina-1-(carbonil)ciclo-hexil]carbamoil}-6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

CN(C)C(=O)c1c[nH]c2cc(F)cc(c12)-c3cc(OC)c(C(=O)N(R)R)cn3

Ex	Name	R	M+H
144	tert-butyl 3-({5-[4-fluoro-3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]-2-methoxypyridin-3-yl}formamido)-2,2-dimethylpropanoate		500.2
145	6-(5-({[(3S)-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamoyl}-6-methoxypyridin-3-yl)-4-fluoro-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		512.4
146	tert-butyl (3S)-3-({5-[4-fluoro-3-(methylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]-2-methoxypyridin-3-yl}formamido)butanoate		486.3
147	4-fluoro-6-[6-methoxy-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		532.2

Legenda:

Nome

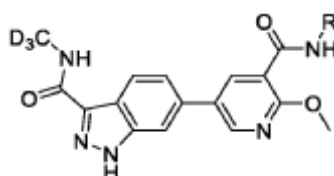
144 3-({5-[4-fluoro-3-(metilcarbamoi)-1H-indazol-6-il]-2-metoxipiridin-3-il}formamido)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butila

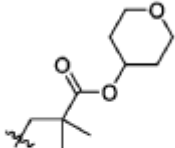
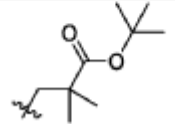
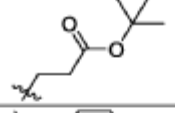
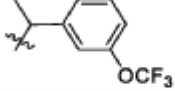
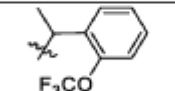
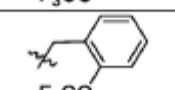
145 6-(5-[(3S)-3-[(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoi]-6-metoxipiridin-3-il)-4-fluoro-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

146 (3S)-3-({5-(4-fluoro-3-(metilcarbamoi)-1H-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il}formamido)butanoato de terc-butila

147 4-fluoro-6-[6-metóxi-5-({1[3-trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoi)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 4. Os compostos na Tabela 4 foram preparados de uma maneira similar aos exemplos 1 e 12. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
148	oxan-4-yl 3-[(2-methoxy-5-{3-[(deutero)methylcarbamoyl]-1H-indazol-6-yl}pyridin-3-yl)formamido]-2,2-dimethylpropanoate		513.2
149	tert-butyl 3-[(2-methoxy-5-{3-[(deutero)methylcarbamoyl]-1H-indazol-6-yl}pyridin-3-yl)formamido]-2,2-dimethylpropanoate		485.2
150	tert-butyl 3-[(2-methoxy-5-{3-[(deutero)methylcarbamoyl]-1H-indazol-6-yl}pyridin-3-yl)formamido]propanoate		457.0
151	6-[6-methoxy-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		517.0
152	6-[6-methoxy-5-({1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		517.4
153	-[6-methoxy-5-({2-(trifluoromethoxy)phenyl}methyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		503.0

Legendas:

Nome

148 3-[(2-metóxi-5-{3-[(deutero)metilcarbamoil]-1H-indazol-6-il}piridin-3-il)formamido]-2,2-dimetilpropanoato de oxan-4-ila

149 3-[(2-metóxi-5-{3-[(deutero)metilcarbamoil]-1H-indazol-6-il}piridin-3-il)formamido]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butila

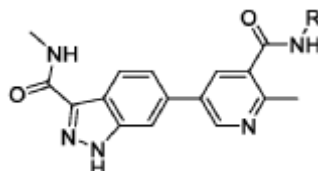
150 3-[(2-metóxi-5-{3-[(deutero)metilcarbamoil]-1H-indazol-6-il}piridin-3-il)formamido]propanoato de terc-butila

151 6-[6-metóxi-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

152 6-[6-metóxi-5-({1-[2-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

153 -[6-metóxi-5-({2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 5. Os compostos na Tabela 5 foram feitos de uma forma similar ao exemplo 1. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
154	N-methyl-6-(6-methyl-5-((1S,3R)-3-phenylcyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		454.0
155	N-methyl-6-[6-methyl-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide, homochiral, unknown isomer		498.3
156	N-methyl-6-[6-methyl-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide, homochiral, unknown isomer		498.1
157	6-[5-({[2-(cyclopentyl)oxy]-5-fluorophenyl}methyl}carbamoyl)-6-methylpyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		502.2

Legenda

Nome

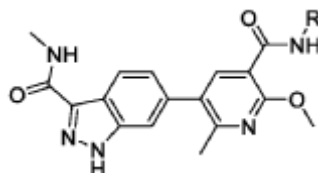
154 N-metil-6-(6-metil-5-{{(1S,3R)-3-fenilciclopentil}carbamoil}piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

155 N-metil-6-[6-metil-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, isômero desconhecido

156 N-metil-6-[6-metil-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, isômero desconhecido

157 6-[5-({[2-(ciclopentilóxi)-5-fluorofenil]metil}carbamoil)-6-metilpiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

Tabela 6. Os compostos na Tabela 6 foram feitos de uma forma similar ao exemplo 1. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
158	6-[6-methoxy-2-methyl-5-({1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		528.1
159	6-(5-{{(2,2-dimethylcyclopentyl)methyl} carbamoyl}-6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		450.2
160	6-[6-methoxy-2-methyl-5-({3-(trifluoromethoxy)phenyl}methyl} carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		514.2
161	6-[5-({[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl} carbamoyl)-6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		532.2

Legenda:

Nome

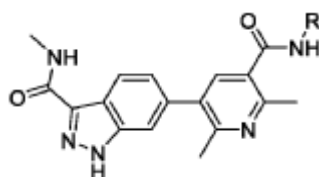
158 6-[6-metóxi-2-metil-5-({1-[2-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

159 6-(5-{{(2,2-dimetilciclopentil)metil}carbamoil}-6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

160 6-[6-metóxi-2-metil-5-({[3-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

161 6-[5-({[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)-6-metóxi-2-metilpiridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 7. Os compostos na Tabela 7 foram feitos de uma forma similar ao exemplo 1. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
162	6-[2,6-dimethyl-5-({1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide		511.9
163	6-[2,6-dimethyl-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, homochiral, unknown isomer		512.1
164	6-[2,6-dimethyl-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide, homochiral, unknown isomer		512.1

Legenda:

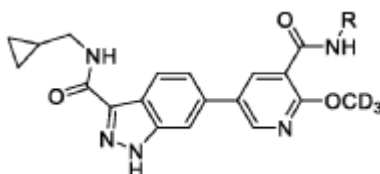
Nome

162 6-[2,6-dimetil-5-({1-[2-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

163 6-[2,6-dimetil-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, isômero desconhecido

164 6-[2,6-dimetil-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, homoquiral, isômero desconhecido

Tabela 8. Os compostos na Tabela 8 foram preparados de uma maneira similar aos exemplos 1 e 12. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
165	tert-butyl 3-[(5-{3-[(cyclopropylmethyl)carbamoyl]-1H-indazol-6-yl}-2-(deutero)methoxypyridin-3-yl)formamido]propanoate		497.6
166	N-(cyclopropylmethyl)-6-[6-(deutero)methoxy-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		557.4
167	6-(5-{[(3S)-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(cyclopropylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide		537.3
168	N-(cyclopropylmethyl)-6-[6-(deutero)methoxy-5-({1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		557.2

Legenda:

Nome

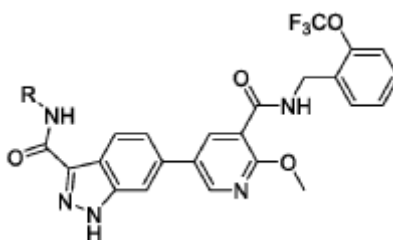
165 3-[(5-{3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indazol-6-il}-2-(deutero)metoxipiridin-3-il)formamido]propanoato de terc-butila

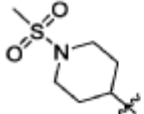
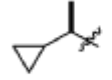
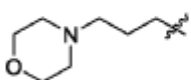
166 N-(ciclopropilmetil)-6-[6-(deutero)metóxi-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

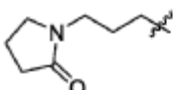
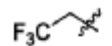
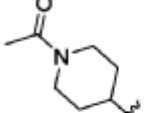
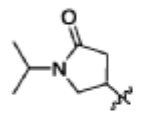
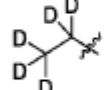
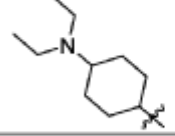
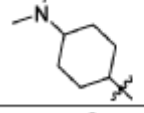
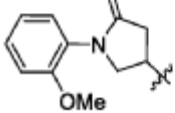
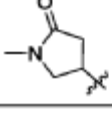
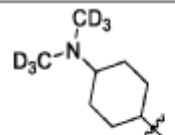
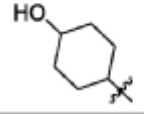
167 6-(5-{[3S]-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil}carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(ciclopropilmtil)-1H-indazol-3-carboxamida

168 N-(ciclopropilmetil)-6-[6-(deutero)metóxi-5-({1-[2-(trifluorometóxi)fenil]etil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 9. Os compostos na Tabela 9 foram preparados de uma maneira similar aos exemplos 24 e 25. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
169	N-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)-6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		647.5
170	N-ethyl-6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		514.4
171	N-[(1R)-1-cyclopropylethyl]-6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		554.3
172	N-(cyclopropylmethyl)-6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		540.4
173	6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-N-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-indazole-3-carboxamide		613.2
174	N-cyclopropyl-6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		525.9
175	N-butyl-6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		542.2
176	6-[6-methoxy-5-([2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]carbonyl]pyridin-3-yl]-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide		528.2

177	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1H-indazole-3-carboxamide		611.2
178	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indazole-3-carboxamide		568.1
179	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-N-(propan-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		528.4
180	N-(1-acetylpiperidin-4-yl)-6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		611.3
181	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-N-[5-oxo-1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		611.2
182	N-(2-hydroxyethyl)-6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		530.0
183	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		519.1
184	N-[4-(diethylamino)cyclohexyl]-6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		639.5
185	N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		611.1
186	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-N-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		675.3
187	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-N-(1-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		583.1
188	N-{4-[di(deutero)methylamino]cyclohexyl}-6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		617.5
189	6-[6-methoxy-5-({[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}carbonyl)pyridin-3-yl]-N-[(1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl]-1H-indazole-3-carboxamide		584.4

Legenda:

Nome

169 N-(1-metanossulfonilpiperidin-4-il)-6-[6-metóxi-5-({[2-

(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

170 N-etil-6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

171 N-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

172 N-(ciclopropilmetil)-6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

173 6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-[3-(morfolini-4-il)propil]-1H-indazol-3-carboxamida

174 N-ciclopropil-6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

175 N-butil-6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

176 6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida

177 6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1H-indazol-3-carboxamida

178 6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida

179 6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-N-(propan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida

180 N-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-[6-metóxi-5-({[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}carbamoil)piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

181 6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-N-[5-oxo-1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

182 N-(2-hidroxietil)-6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

183 N-[(1,1,2,2,2-deutero-etil)-6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

184 N-[4-dietilamino)ciclo-hexil]-6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

185 N-4-(dimetilamino)-ciclo-hexil]-6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

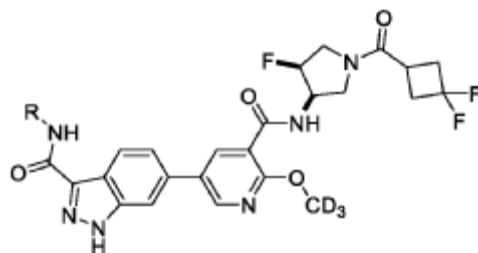
186 6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-N-[1-(2-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il]1H-indazol-3-carboxamida

187 6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-N-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

188 N-{4-[di(deutero)metilamino]ciclo-hexil}-6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida

189 6-[6-metóxi-5-([2-(trifluorometóxi)fenil]metil)carbamoil]piridin-3-il]-N-[(1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexil]-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 10. Os compostos na Tabela 10 foram preparados de uma maneira similar aos exemplos 12, 24 e 25. Todos os compostos são homôlogos.



Ex	Name	R	M+H
190	N-cyclopropyl-6-(5-([(3R,4S)-1-(3,3-difluorocyclobutanecarbonyl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		560.1
191	6-(5-([(3R,4S)-1-(3,3-difluorocyclobutanecarbonyl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(3,3-difluorocyclobutyl)-1H-indazole-3-carboxamide		610.1
192	6-(5-([(3R,4S)-1-(3,3-difluorocyclobutanecarbonyl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide		553.2
193	6-(5-([(3R,4S)-1-(3,3-difluorocyclobutanecarbonyl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide		594.2

Legenda

Nome

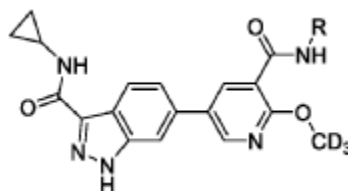
190 N-ciclopropil-6-(5([(3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

191 6-(5([(3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-carboxamida

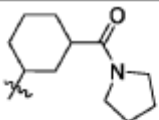
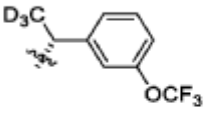
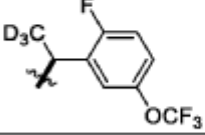
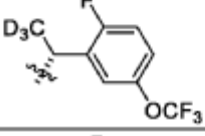
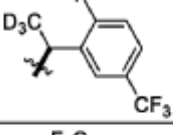
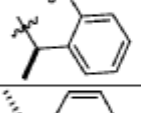
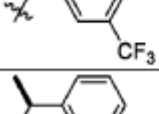
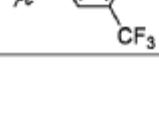
192 6-(5([(3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-1H-indazol-3-carboxamida

193 6-(5([(3R,4S)-1-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 11. Os compostos na Tabela 11 foram preparados de uma maneira similar aos exemplos 1 e 12. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
194	N-cyclopropyl-6-(5-({(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}carbamoyl)-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		545.2
195	tert-butyl (3S)-3-({5-[3-(cyclopropylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]-2-(deutero)methoxypyridin-3-yl}formamido)butanoate		497.5
196	tert-butyl (3R)-3-({5-[3-(cyclopropylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]-2-(deutero)methoxypyridin-3-yl}formamido)butanoate		497.0
197	N-cyclopropyl-6-[6-(deutero)methoxy-5-({1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		543.3
198	6-(5-({(3S)-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl}carbamoyl)-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-indazole-3-carboxamide		523.4
199	N-cyclopropyl-6-(5-({(3R,4S)-1-(3,3-difluorocyclopentanecarbonyl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl}carbamoyl)-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		574.5
200	tert-butyl 3-({5-[3-(cyclopropylcarbamoyl)-1H-indazol-6-yl]-2-(deutero)methoxypyridin-3-yl}formamido)-2,2-dimethylpropanoate		511.4
201	N-cyclopropyl-6-(5-({(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		561.1
202	N-cyclopropyl-6-[6-(deutero)methoxy-5-({(1R)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl}carbamoyl)pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		543.2
203	N-cyclopropyl-6-(5-({3-(3,3-difluoropyrrolidine-1-carbonyl)cyclohexyl}carbamoyl)-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		570.0

204	N-cyclopropyl-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[3-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclohexyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		534.4
205	N-cyclopropyl-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		546.0
206	N-cyclopropyl-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		564.2
207	N-cyclopropyl-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		564.1
208	N-cyclopropyl-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		548.3
209	N-cyclopropyl-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		527.2
210	N-cyclopropyl-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		527.3
211	N-cyclopropyl-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1S)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		527.2

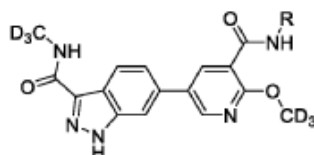
Legenda

Nome

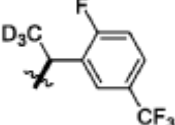
- 194 N-ciclopropil-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoi}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)1H-indazol-3-carboxamida
- 195 (3S)-3-({5-[3-(ciclopropilcarbamoi)-1H-indazol-6-il]-2-(deutero)metoxipiridin-3-il}formamido)butanoato de terc-butila
- 196 (3R)-3-({5-[3-(ciclopropilcarbamoi)-1H-indazol-6-il]-2-(deutero)metoxipiridin-3-il}formamido)butanoato de terc-butila
- 197 N-ciclopropil-6-(6-(deutero)metóxi-5-({1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil]carbamoi}piridin-3-il)1H-indazol-3-carboxamida
- 198 6-(5-{[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoi}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxamida

- 199 N-ciclopropil-6-(5-[[[(3R,4S)-1-(3,3-difluorociclopentanocarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il] carbamoil]-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)1H-indazol-3-carboxamida, TFA
- 200 3-({5-[3-(ciclopropilcarbamoil)-1H-indazol-6-il]-2-(deutero)metoxipiridin-3-il}formamido)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butila
- 201 N-ciclopropil-6-(5-[[[(1R)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil)etil]-carbamoil]-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)1H-indazol-3-carboxamida
- 202 N-ciclopropil-6-[6(deutero)metóxi-5-[[[(1R)-1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil]carbamoil]-piridin-3-il]1H-indazol-3-carboxamida
- 203 N-ciclopropil-6-(5-{[3-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)ciclohexil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)1H-indazol-3-carboxamida, TFA
- 204 N-ciclopropil-6-[6-(deutero)metóxi-5-{3-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil] carbamoil}-piridin-3-il)1H-indazol-3-carboxamida, TFA
- 205 N-ciclopropil-6-[6-(deutero)metóxi-5-[[[(1R)-1-[3-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil]-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, TFA
- 207 N-ciclopropil-6-(5-[[[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil]-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida
- 208 N-ciclopropil-6-(5-[[[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil]-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida
- 209 N-ciclopropil-6-[6-(deutero)metóxi-5-[[[(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil] carbamoil]-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida
- 210 N-ciclopropil-6-[6-(deutero)metóxi-5-[[[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] carbamoil]-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida
- 211 N-ciclopropil-6-[6-(deutero)metóxi-5-[[[(1S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil] carbamoil]-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 12. Os compostos na Tabela 12 foram preparados de uma maneira similar aos exemplos 1 e 12. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
212	6-[5-({1-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl} carbamoyl)-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl]-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		522.2
213	6-(5-({[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl} carbamoyl]-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		522.2
214	6-[6-(deutero)methoxy-5-({[(1S)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl} carbamoyl} pyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		504.2
215	6-(5-({[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl] carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		525.2
216	6-(5-({[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl] carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		541.2
217	6-[6-(deutero)methoxy-5-({[(1R)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl] carbamoyl} pyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide, TFA		523.2
218	6-(5-({[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl] carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		538.1
219	6-[6-(deutero)methoxy-5-({[(1R)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl] carbamoyl} pyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		504.4
220	6-[6-(deutero)methoxy-5-({[(1S)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl] carbamoyl} pyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		520.3
221	6-[6-(deutero)methoxy-5-({[(1S)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl] carbamoyl} pyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		523.2
222	6-(5-({[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl] carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-(deutero)methyl-1H-indazole-3-carboxamide		541.2

23	6-(5-([(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida		525.4
----	---	---	-------

Legenda:

Nome

212 6-[5-({1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

213 6-(5-([(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

214 6-[6-(deutero)metóxi-5-([(1S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil)-piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

215 6-(5-([(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

216 6-(5-([(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

217 6-[6-(deutero)metóxi-5-([(1R)-1-[3-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil)-piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA

218 6(5-([(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil]etil]carbamoil)-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

219 6-[6-(deutero)metóxi-5-([(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil)-piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

220 6-[6-(deutero)metóxi-5-([(1S)-1-[3-(trifluorometóxi)fenil]etil]carbamoil)-piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

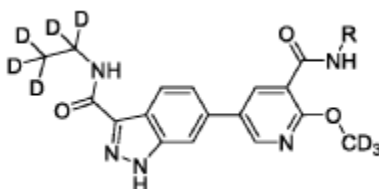
221 6-[6-(deutero)metóxi-5-([(1S)-1-[3-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil)-piridin-3-il]-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-

carboxamida

222 6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

223 6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-(deutero)metil-1H-indazol-3-carboxamida

Tabela 13. Os compostos na Tabela 13 foram preparados de uma maneira similar aos exemplos 1 e 12. A estereoquímica não delineada é racêmica ou diastereomérica, a menos que de outro modo observado no texto.



Ex	Name	R	M+H
224	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl]carbamoil}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		554.3
225	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl]carbamoil}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		553.8
226	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoil}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		538.0
227	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoil}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		537.9
228	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-[5-{1-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}carbamoil]-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		538.1
229	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoil}pyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		520.2

230	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1S)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		520.1
231	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		536.3
232	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		539.1
233	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		557.2
234	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		541.3
235	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-[6-(deutero)methoxy-5-{[(1R)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]carbamoyl}pyridin-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide		520.2
236	N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl](2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide		541.2
237	6-(5-{[(3R)-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]carbamoyl}-6-(deutero)methoxypyridin-3-yl)-N-[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide		416.2
238	tert-butyl (3S)-3-{[5-(3-{[(1,1,2,2,2-deutero)ethyl]carbamoyl}-1H-indazol-6-yl)-2-(deutero)methoxypyridin-3-yl]formamido}butanoate		490.3

Legenda:

Nome

224 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil]etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

225 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil]etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

226 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

227 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

228 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-({1-5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

229 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6(deutero)metóxi-5-{[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil}-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

230 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6(deutero)metóxi-5-{[(1S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil}-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

231 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6(deutero)metóxi-5-{[(1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil}-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

232 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6(deutero)metóxi-5-{[(1R)-1-[3-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil}-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

233 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometóxi)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

234 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{[(1R)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

235 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-[6-(deutero)metóxi-5-{[(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil}-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

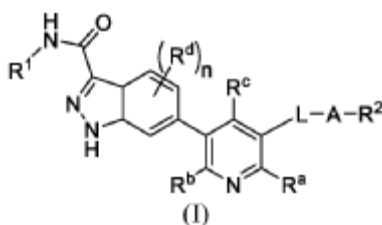
236 N-[(1,1,2,2,2-deutero)etil]-6-(5-{[(1S)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](2,2,2-deutero)etil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

237 6-(5-{[(3R)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoil}-6-(deutero)metoxipiridin-3-il)-N-[(1,12,2,2-deutero)etil]-1H-indazol-3-carboxamida

238 (3S)-3-{[5-(3{[1,1,2,2,2-deutero)etil]carbamoil}-1H-indazol-6-il)-2-(deutero)metoxipiridin-3-il]formamido}butanoato de terc-butila

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos ou sal dos mesmos, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula (I),



R^a é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ciclopropila ou $N(R^e)_2$:

R^b é H, halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, halo ou $N(R^e)_2$;

R^c é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} deuteroalquila, ou halo;

R^d é independentemente H, halo, ou C_{1-3} alquila;

R^e , é independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-4} alquila, ou C_{1-4} deuteroalquila;

R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} deuteroalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-fenila, C_{0-3} alquil-heterociclo, em que o heterociclo é um anel de 3 a 6 membros que tem de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que a alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo são independentemente substituídos com 0 a 2 de =O, halo, OH, C_{1-3} alquila, C_{1-3} deuteroalquila, $-C(O)-C_{1-3}$ alquila, $-SO_2-C_{1-3}$ alquila, $-N(R^{1e})_2$, fenila, ou fenil- $O-C_{1-3}$ alquila;

R^{1e} , é independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-4} alquila, ou C_{1-4} deuteroalquila;

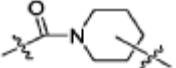
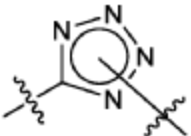
L é $-C(O)NR^e$; e

A é A^1 ou $-A-L^1$ -, em que A^1 é C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} haloalquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} deuteroalquila, C_{1-6} haloalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-10} cicloalquil- C_{0-3} -alquila, C_{0-3} -alquil-fenila,

C₀₋₃-alquil-heterociclo, em que o heterociclo é um anel de 3 a 6 membros que tem de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que a cicloalquila, fenila e heterociclo são substituídos com 0 a 2 R⁸;

L¹ é -O-, -S-, -C(O)NR^e, -SO₂NH-, -NH-SO₂-, -C(O)O-, -NR^e-C(O)-.

-NR^e-C(O)O-, -NR^e-C(O)NR^e-, -SO₂-, ou -NH-R^e;

ou alternativamente, -L-A- é  ou 

R² é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃alquil-C₆₋₁₀ arila, C₀₋₃alquil-C₃₋₆ cicloalquila, ou um C₀₋₃alquil-heterociclo de 3 a 6 membros que tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, S e O, em que qualquer um dos grupos arila, cicloalquila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a};

R^{2a} é halo, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ deuteroalcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃ alquila, C₃₋₆ halocicloalquila, C₃₋₆ cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₆ alcóxi, C₆₋₁₀ arila, fenil -C₁₋₃ alcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ deuteroalcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ haloalcóxi-, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₃ alquil-, C₃₋₆ cicloalcóxi-C₁₋₃ alquil-, C₆₋₁₀ aril-O-, fenil C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₃₋₆ cicloalquil-SO₂-, C₆₋₁₀ aril-S-, NR⁶R⁶CO-, NHR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁵-OC(O)-, R⁵-C(O)O-, R⁶-NH-C(O)O-, R⁷-OC(O)NH-, R⁶-NH-C(O)NR⁶, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, R⁵-NHSO₂-, heterociclo, heterociclo-O-, ou heterociclo-C₀₋₆ alquil-, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O, e em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b};

R^{2b}, em cada ocorrência, é independentemente halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alcóxi, hidróxi-C₁₋₃ alcóxi, hidróxi-C₁₋₃ alquila, C=O, C₁₋

$_3$ haloalquila, ou C_{1-3} haloalcóxi;

R^5 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-fenila ou C_{1-6} haloalquila;

R^6 é, independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-6} alquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-fenila;

R^7 é, independentemente em cada ocorrência, C_{1-6} alquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-fenila;

R^8 é, independentemente em cada ocorrência, H, halo, $C=O$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} haloalquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila, um heterociclo de 3 a 6 membros, $-(CH_2)_n-NR^6R^6CO$, $-(CH_2)_n-NR^6R^6CONR^6R^6$, $-(CH_2)_n-NR^6$, $-(CH_2)_n-C(O)-R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)O-R^5$, $-(CH_2)_n-OC(O)-R^5$, $-(CH_2)_n-OC(O)-NH-R^6$, $-(CH_2)_n-NHC(O)-O-R^7$, $-(CH_2)_n-SO_2-R^7$, $-(CH_2)_n-SO_2NH-R^5$, $-(CH_2)_n-NHSO_2-R^5$, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O; e

n é 0, 1, ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R^a é H, Cl, F, Br, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ciclopropila ou $N(R^e)_2$:

R^b é H, F, Cl, Br, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcóxi, C_{1-4} deuteroalquila, C_{1-4} deuteroalcóxi, ou NR^e_2 ;

R^c é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} deuteroalquila, ou halo;

R^d é independentemente H ou F;

R^e , é independentemente em cada ocorrência, H, C_{1-4} alquila, ou C_{1-4} deuteroalquila;

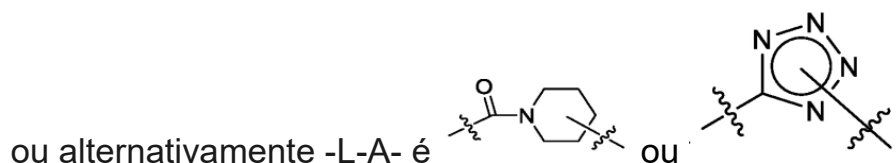
R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} deuteroalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-piperidinila, C_{0-3} alquil-pirrolidinila, C_{0-3} alquil-morfolinila, C_{0-3} alquil-

pirrolidinila, em que a alquila, cicloalquila, piperidinila, pirrolidinila, ou morfolinila são independentemente substituídas com 0 a 2 de =O, halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ deuteroalquila, fenila, ou fenil-O-C₁₋₃ alquila;

L é -C(O)NR^e; e

A é A¹ ou -A-L¹-, em que A¹ é C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ haloalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₀₋₃-alquila, C₀₋₃-alquil-C₃₋₆cicloalquil-C₀₋₃-alquila, C₀₋₃-alquil-imidazolila, C₀₋₃-alquil-pirrolidinila, C₀₋₃-alquil-tetra-hidropiranila, C₀₋₃-alquil-piridinila, em que a pirrolidinila é substituída com 0 a 2 R⁸;

L¹ é -O-, -C(O)-, -C(O)NR^e, -SO₂NH-, -C(O)O-, -NR^e-C(O)-, -SO₂- ou -N-R^e-



R² é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃alquil-fenila, C₀₋₃alquil-C₃₋₆ cicloalquila, ou a C₀₋₃ alquil-heterociclo de 3 a 6 membros que tem de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, S e O, em que qualquer um dos grupos fenila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a};

R^{2a} é halo, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ deuteroalcóxi, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ haloalcóxi, Ci alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃ alquila, C₃₋₆ halocicloalquila, C₃₋₆ cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ deuteroalcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ haloalcóxi-, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₃ alquil-, C₃₋₆ cicloalcóxi-C₁₋₃ alquil-, fenil-O-, C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₃₋₆ cicloalquil-SO₂-, C₆₋₁₀ aril-S-, NR⁶R⁶CO-, NHR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁶-NH-C(O)O-, R⁷-OC(O)NH-, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, heterociclo-, heterociclo-O- heterociclo-CH₂-, em que cada heterociclo é independentemente um anel de 4 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos selecionados de N, S e O,

e em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b};

R^{2b}, em cada ocorrência, é independentemente C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alcóxi, hidróxi-C₁₋₃ alcóxi, halo, C=O, C₁₋₃ haloalquila, ou C₁₋₃ haloalcóxi;

R⁵ é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R⁶ é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R⁷ é, independentemente em cada ocorrência, H, C₁₋₆ alquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-fenila;

R⁸ é F, =O ou C₁₋₃ alquila, e
n é 0, 1, ou 2.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

L é -C(O)NR^e-; e

A é A¹ ou — A¹ -L¹ -, em que A¹ é C₁₋₆ alquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ haloalquila substituída com 0 a 1 OH, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₆ haloalquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₁₀ cicloalquil-C₀₋₃-alquila, C₀₋₃-alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃-alquila, C₀₋₃-alquil-imidazolila, C₀₋₃-alquil-pirrolidinila, C₀₋₃-alquil-tetrahidropiranila, C₀₋₃-alquil-piridinila, em que a pirrolidinila é substituída com 0 a 2 R⁸;

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R^a é H, Cl, F, ou C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi ou C₁₋₄ deuteroalcóxi;

R^b é H, C₁₋₃ alquila, ou C₁₋₃ alcóxi; e

R^c é H, ou C₁₋₄ alquila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, ou sal

do mesmo, caracterizado pelo fato de que

A^1 é C_{1-6} alquila substituída com 0 a 1 OH, C_{1-6} deuteroalquila substituída com 0 a 1 OH, ou C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila; e

L^1 é $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^e-$, ou $-SO_2NH-$.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R^a é H, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi ou C_{1-4} deuteroalcóxi;

R^b é H, ou C_{1-3} alquila; e

R^c é H.

7. Composto, de acordo com as reivindicações 3 a 6, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R^1 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} deuteroalquila, C_{0-3} alquil- C_{3-6} cicloalquila, C_{0-3} alquil-piperidinila, C_{0-3} alquil-pirrolidinila, C_{0-3} alquil-morfolinila, C_{0-3} alquil-pirrolidinila, em que a alquila, cicloalquila, piperidinila, pirrolidinila, ou morfolinila são independentemente substituídas com 0 a 2 de $=O$, halo, OH, C_{1-3} alquila, C_{1-3} deuteroalquila, ou $N(R^{1e})_2$.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 6, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

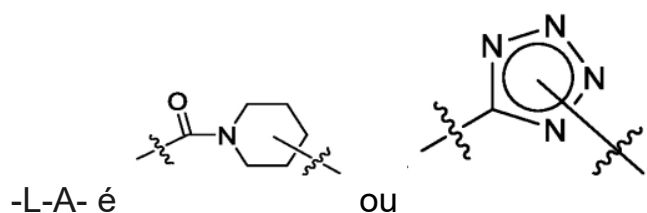
R^1 é C_{1-3} alquila, C_{1-3} deuteroalquila, ou C_{0-1} alquil-ciclopropila;

R^2 é C_{1-6} alquila, fenila, $(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquila, ou um $(CH_2)_n$ -heterociclo de 3 a 6 membros, em que o heterociclo é selecionado de morfolinila, tetra-hidro-2H-piranila, ou pirrolidinila, em que qualquer um dos grupos fenila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a} ; e

R^{2a} é F, Cl, CN, $=O$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} deuteroalquila, C_{1-3} deuteroalcóxi, C_{1-2} haloalquila, C_{1-3} alquil- C_{3-6} cicloalquil- C_{0-3} alquila, C_{3-6} cicloalcóxi, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alcóxi-, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} deuteroalcóxi-, C_{3-6} cicloalcóxi- C_{1-3} alquil-, fenila, C_{1-4} alquil- SO_2- , C_{3-6}

cicloalquil-SO₂-, NR⁶R⁶CO-, NHR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁶-OC(O)-NH-, R⁷-NHC(O)-O-, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, -(CH₂)_n-piperizinila, -(CH₂)_n-morfolinila, em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b}.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que



10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R^a é H, Cl, F, ou C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi ou C₁₋₄ deuteroalcóxi;

R^b é H, C₁₋₃ alquila, ou C₁₋₃ alcóxi; e

R^c é H, ou C₁₋₄ alquila;

R¹ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ deuteroalquila, C₀₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquila, C₀₋₃ alquil-piperidinila, C₀₋₃ alquil-pirrolidinila, C₀₋₃ alquil-morfolinila, C₀₋₃ alquil-pirrolidinila, em que a alquila, cicloalquila, piperidinila, pirrolidinila, ou morfolinila são independentemente substituídas com 0 a 2 de =O, halo, OH, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ deuteroalquila, ou N(R^{1e})₂;

R² é C₀₋₃alquil-fenila, C₀₋₃alquil-C₃₋₆ cicloalquila, ou um C₀₋₃alquil-heterociclo de 3 a 6 membros, em que o heterociclo é selecionado de morfolinila, tetra-hidro-2H-piranila, ou pirrolidinila, em que qualquer um dos grupos fenila ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2a}; e

R^{2a} é F, Cl, CN, =O, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ deuteroalquila, C₁₋₃ deuteroalcóxi, C₁₋₂ haloalquila, C₁₋₃ alquil-C₃₋₆ cicloalquil-C₀₋₃ alquila, C₃₋₆ cicloalcóxi, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alcóxi-, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ deuteroalcóxi-, C₃₋₆ cicloalcóxi-C₁₋₃ alquil-, fenil C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₃₋₆

cicloalquil-SO₂-, NR⁶R⁶CO-, NR⁶-(CH₂)_n-, R⁵-C(O)-, R⁶-OC(O)-NH-, R⁷-NHC(O)-O-, R⁷-SO₂-, R⁵-SO₂NH-, -(CH₂)_n-piperizinila, ou -(CH₂)_n-morfolinila, em que cada alquila, cicloalquila, fenila, ou heterociclo é substituído com 0 a 3 R^{2b}.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado dos exemplos.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos, como definidos nas reivindicações 1 a 11, ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Método de inibição de atividade de caseína quinase RIPK1 em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente em necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos como definidos nas reivindicações 1 a 12.

14. Método para tratamento de uma doença, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto como definido na reivindicação 13, em que a doença é selecionada de doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase, artrite reumatoide (RA), e insuficiência cardíaca.

15. Uso de um ou mais compostos como definidos nas reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de uma composição farmacêutica ou medicamento para:

(a) inibição de atividade de caseína quinase RIPK1 em um paciente; e/ou

(b) tratamento de uma doença selecionada de doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase,

artrite reumatoide (RA), e insuficiência cardíaca.

16. Invenção, caracterizada em quaisquer formas de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto ou de processo ou uso ou qualquer outro tipo de reivindicação englobada pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"1H-INDAZOL CARBOXAMIDAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE DE INTERAÇÃO COM O RECEPTOR 1 (RIPK1)".**

Compostos tendo a Fórmula (I), e enantiômeros, e diastereômeros, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são úteis como moduladores de quinase, incluindo modulação de RIPK1. Todas as variáveis são como definidas aqui.

