



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

**(21) BR 112019015278-4 A2**



**(22) Data do Depósito:** 23/01/2018

**(43) Data da Publicação Nacional:** 14/04/2020

---

**(54) Título:** COMPOSTOS

**(51) Int. Cl.:** C07D 231/56; A61K 31/416; A61P 25/16.

**(30) Prioridade Unionista:** 25/01/2017 CN PCT/CN2017/072601.

**(71) Depositante(es):** GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED.

**(72) Inventor(es):** XIAO DING; FENG REN; YINGXIA SANG; WEIQIANG XING; YANG ZHAN; BAOWEI ZHAO.

**(86) Pedido PCT:** PCT CN2018073729 de 23/01/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2018/137593 de 02/08/2018

**(85) Data da Fase Nacional:** 24/07/2019

**(57) Resumo:** A presente invenção se refere a compostos inovadores que inibem a atividade de quinase LRRK2, processos para sua preparação, a composições que contêm os mesmos e ao seu uso no tratamento ou prevenção de doenças associadas ou caracterizadas pela atividade da quinase LRRK2, por exemplo doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

## “COMPOSTOS”

### CAMPO DA INVENÇÃO

[001]A presente invenção refere-se a compostos inovadores que inibem a atividade da quinase LRRK2, processos para a sua preparação, composições contendo os mesmos e seu uso no tratamento de doenças associadas ou caracterizadas pela atividade da quinase LRRK2, por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica (ALS)

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]A doença de Parkinson (PD) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por degeneração seletiva e morte celular de neurônios dopaminérgicos na região negra substancial do cérebro. A doença de Parkinson foi geralmente considerada esporádica e de etiologia desconhecida, porém, nos últimos 15 anos, tem havido um desenvolvimento importante da compreensão da base genética desta doença e dos mecanismos patogênicos associados. Uma área do desenvolvimento é a compreensão de proteína quinase de repetição rica em leucina 2 (LRRK2). Várias mutações missense no gene LRRK2 têm sido fortemente ligadas à doença de Parkinson autossômica dominante em estudos familiares (Consultar WO2006068492 e WO2006045392; Trinh e Farrer 2013, Nature Reviews in Neurology 9: 445 a 454; Paisan-Ruiz et al., 2013, J. Parkinson's Disease 3: 85 a 103). A mutação G2019S em LRRK2 é a mutação missense mais frequente e está associada a um fenótipo clínico que se assemelha bastante à doença de Parkinson esporádica. A mutação LRRK2 G2019S também está presente em aproximadamente 1,5% de casos de doença de Parkinson (Consultar Gilks et al., 2005, Lancet, 365: 415 a 416). Além das mutações de codificação patogênicas conhecidas em LRRK2, variantes de codificação de aminoácidos adicionais de LRRK2 foram identificadas como também estando associadas ao risco de desenvolver a doença de Parkinson (Consultar Ross et al., 2011 Lancet Neurology 10: 898 a 908). Além disso, os

estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram LRRK2 como um locus de suscetibilidade à doença de Parkinson, o que indica que o LRRK2 também pode ser relevante para casos de doença de Parkinson esporádica sem mutações que causam substituições de aminoácidos na proteína LRRK2. (Consultar Satake et al., 2009 *Nature Genetics* 41:1303 a 1307; Simon-Sanchez et al 2009 *Nature Genetics* 41: 1308 a 1312)

[003]LRRK2 é um membro da família de proteínas Roco e todos os membros desta família compartilham cinco domínios conservados. A mutação patogênica mais comum G2019S ocorre no domínio da quinase altamente conservado de LRRK2. Esta mutação confere um aumento na atividade da quinase LRRK2 em ensaios enzimáticos in vitro de proteínas LRRK2 recombinantes (Consultar Jaleel et al., 2007, *Biochem J*, 405: 307 a 317) e nas proteínas LRRK2 purificadas a partir de células G2019S derivadas de pacientes PD (Consultar Dzamko et al., 2010 *Biochem. J.* 430: 405 a 413). Uma mutação patogênica LRRK2 menos frequente que confere a substituição de aminoácidos a um resíduo diferente, R1441, também mostrou elevar a atividade da quinase LRRK2 diminuindo a taxa de hidrólise GTP pelo domínio GTPase de LRRK2 (Consultar Guo et al., 2007 *Exp Cell Res.* 313: 3658 a 3670; West et al., 2007 *Hum. Mol Gen.* 16: 223 a 232). Além disso, a fosforilação dos substratos fisiológicos da proteína Rab de LRRK2 mostrou-se aumentada por uma faixa de mutações patogênicas da doença de Parkinson de LRRK2 (Consultar Steger et al., 2016 *eLife* 5 e12813). Portanto, a evidência indica que as atividades de quinase e GTPase de LRRK2 são importantes para a patogênese e que o domínio da quinase LRRK2 pode regular a função total de LRRK2 (Consultar Cookson, 2010 *Nat. Rev. Neurosci.* 11: 791 a 797).

[004]Há evidências que mostram que a atividade da quinase LRRK2 aumentada está associada à toxicidade neuronal em modelos de cultura celular (Consultar Smith et al., 2006 *Nature Neuroscience* 9: 1231 a 1233) e compostos

inibidores da quinase protegem contra a morte celular mediada por LRRK2 (Consultar Lee et al., 2010 Nat. Med. 16: 998 a 1000). Também foi relatado que a LRRK2 atua como um regulador negativo de depuração mediada pela microglia da alfa-sinucleína (Consultar Maekawa et al., 2016 BMC Neuroscience 17:77), sugerindo uma possível utilidade de inibidores de LRRK2 na promoção da depuração de formas neurotóxicas de alfa-sinucleína no tratamento da doença de Parkinson.

[005]As células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) derivadas de pacientes portadores de doença de Parkinson LRRK2 G2019S exibiram defeitos no desenvolvimento de neurite e aumento da susceptibilidade à rotenona, que podem ser melhorados pela correção genética da mutação G2019S ou pelo tratamento de células com inibidores de moléculas pequenas de atividade da quinase LRRK2 (Consultar Reinhardt et al., 2013 Cell Stem Cell 12: 354 a 367). O dano ao DNA mitocondrial foi relatado como um marcador molecular de neurônios de dopamina vulneráveis na substância negra de espécimes de doença de Parkinson após a morte (Consultar Sanders et al 2014 Neurobiol. Dis. 70: 214 a 223). Níveis aumentados de tal dano mitocondrial associado à mutação de LRRK2 G2019S em iSPCs são bloqueados por correção genética da mutação G2019S (Consultar Sanders et al., 2014 Neurobiol. Dis. 62: 381 a 386).

[006]A evidência adicional vincula a função LRRK2 e disfunção a vias autofágicas lisossômicas (Consultar Manzoni e Lewis, 2013 Faseb J. 27:3234 a 3429). As proteínas LRRK2 conferem defeitos na autofagia mediada por chaperona que causam um impacto negativo sobre a capacidade das células de degradar alfa-sinucleína (Orenstein et al., 2013 Nature Neurosci. 16 394 a 406). Em outros modelos celulares, os inibidores seletivos de LRRK2 demonstraram estimular macroautofagia (Consultar Manzoni et al., 2013 BBA Mol. Cell Res. 1833: 2900 a 2910). Esses dados sugerem que os inibidores de pequenas moléculas da atividade

da quinase LRRK2 podem ter utilidade no tratamento de doenças caracterizadas por defeitos na proteostase celular que resultam de vias aberrantes de autofagia/degradação lisossômica, incluindo formas de doença de Parkinson associadas a mutações de GBA (Consultar Swan e Saunders-Pullman 2013 Curr. Neurol. Neurosci Rep. 13: 368), outras alfa-sinucleinopatias, tauopatias, doença de Alzheimer (Consultar Li et al., 2010 Neurodegen. Dis. 7: 265 a 271) e outras doenças neurodegenerativas (Consultar Nixon 2013 Nat. Med. 19: 983 a 997) e doença de Gaucher (Consultar Westbroek et al., 2011 Trends. Mol. Med. 17: 485 a 493). Como promotores da autofagia, inibidores de pequenas moléculas da quinase LRRK2 também podem ter utilidade no tratamento de outras doenças, incluindo diabetes, obesidade, doença do neurônio motor, epilepsia e alguns tipos de cânceres (Consultar Rubinsztein et al., 2012 Nat.Rev. Drug Discovery 11: 709 a 730), doenças pulmonares como doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar idiopática (Consultar Araya et al., 2013 Intern. Med. 52: 2295 a 2303) e doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (Consultar Martinez et al., 2016 Nature 533: 115 a 119). Como promotores de processos autofágicos e fagocíticos, os inibidores de pequenas moléculas da quinase LRRK2 também podem ter utilidade para aumentar as respostas do hospedeiro no tratamento de uma gama de infecções bacterianas intracelulares, infecções parasitárias e infecções virais, incluindo doenças como a tuberculose (Consultar Rubinsztein et al., 2012 Nat.Rev. Drug Discovery 11: 709 a 730; Araya et al., 2013 Intern. Med. 52: 2295 a 2303; Gutierrez, Biochemical Society Conference; Leucine rich repeat kinase 2: ten years along the road to therapeutic intervention, Henley Business School, UK 12 de julho de 2016), HIV, West Nile Virus and chikungunya virus (consultar Shoji-Kawata et al., 2013 Nature 494: 201 a 206). Os inibidores de LRRK2 podem ter utilidade no tratamento de tais doenças individualmente, ou em combinação com fármacos que alvejam diretamente o agente infeccioso. Além disso, níveis significativamente

elevados de mRNA de LRRK2 também foram observados em fibroblastos de pacientes com doença de Niemann-Pick Type C (NPC) em comparação com fibroblastos de indivíduos normais, o que indica que a função aberrante de LRRK2 pode exercer uma função em distúrbios lipossômicos (Consultar Reddy et al., 2006 PLOS One 1 (1):e19 doi: 10.1371/journal.pone.0000019 – supporting information Dataset S1). Essa observação sugere que os inibidores de LRRK2 podem ter utilidade no tratamento de NPC.

[007]A forma mutante G2019S associada à PD de LRRK2 também foi relatada por aumentar a fosforilação do Tau associado à tubulina (Consultar Kawakami et al., 2012 PLoS ONE 7: e30834, doi 10.1371) e modelos de doença foram propostos em que LRRK2 atua a montante dos efeitos patogênicos de Tau e alfa-sinucleína (Consultar Taymans & Cookson, 2010, BioEssays 32: 227 a 235). Em apoio a isso, a expressão de LRRK2 tem sido associada à agregação aumentada de Tau insolúvel, e fosforilação de Tau aumentada, em um modelo de camundongo transgênico (Consultar Bailey et al., 2013 Acta Neuropath. 126:809 a 827). A superexpressão da proteína mutante patogênica PD LRRK2 R1441G é relatada por causar sintomas de doença de Parkinson e hiperfosforilação de Tau em modelos de camundongo transgênicos Consultar Li, Y. et al. 2009, Nature Neuroscience 12: 826 a 828). Portanto, esses dados sugerem que os inibidores de LRRK2 da atividade catalítica da quinase podem ser úteis para o tratamento de doenças de tauopatia caracterizadas por hiperfosforilação de Tau, como doença de grão argirofílico, doença de Pick, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva e demência frontotemporal hereditária e parkinsonismo ligados ao cromossomo 17 (FTDP-17) (Consultar Goedert, M e Jakes, R (2005) Biochemica et Biophysica Acta 1739, 240 a 250). Além disso, os inibidores de LRRK2 podem ter utilidade no tratamento de outras doenças caracterizadas por níveis de dopamina reduzidos como sintomas de abstinência/recaída associados à dependência de drogas

(Consultar Rothman et al., 2008, Prog. Brain Res, 172: 385).

[008]Outros estudos também mostraram que a superexpressão da forma mutante G2019S de LRRK2 confere defeitos na proliferação e migração de células neuroprogenitoras da zona subventricular (SVZ) em modelos de camundongos transgênicos (Consultar Winner et al., 2011 Neurobiol. Dis. 41: 706 a 716) e reduz o comprimento de neurita e ramificação de modelos de cultura celular (Consultar Dachsel et al., 2010 Parkinsonism & Related Disorders 16: 650 a 655). Além disso, foi relatado que os agentes que promovem a proliferação e migração de células neuroprogenitoras de SVZ também melhoram os resultados neurológicos que acompanham a lesão isquêmica em modelos de acidente vascular cerebral em roedores (Consultar Zhang et al., 2010 J. Neurosci. Res. 88: 3275 a 3281). Essas constatações sugerem que os compostos que inibem a atividade aberrante de LRRK2 podem ter utilidade nos tratamentos projetados para estimular a restauração das funções do SNC após lesão neuronal, como acidente vascular cerebral isquêmico, lesão cerebral traumática e lesão da medula espinhal.

[009]Mutações em LRRK2 também foram identificadas como clinicamente associadas à transição de comprometimento cognitivo leve (MCI) para doença de Alzheimer (Consultar WO2007149798). Esses dados sugerem que os inibidores da atividade da quinase LRRK2 podem ser úteis para o tratamento de doenças como doença de Alzheimer, outras demências e distúrbios neurodegenerativos relacionados.

[010]A regulação aberrante das proteínas LRRK2 normais também é observada em alguns tecidos doentes e modelos de doença. Os mecanismos normais de controle traducional de LRRK2 por miR-205 são perturbados em alguns casos de PD esporádica, em que reduções significativas nos níveis de miR-205 em amostras de cérebro de PD coincidem com níveis elevados de proteína LRRK2 nessas amostras (Consultar Cho et al., (2013) Hum. Mol. Gen. 22: 608 a 620).

Portanto, os inibidores de LRRK2 podem ser usados no tratamento de pacientes com DP esporádica que têm níveis elevados de proteínas LRRK2 normais.

[011]Em um modelo experimental de doença de Parkinson em micos, uma elevação do ARNm LRRK2 é observada de uma maneira que se correlaciona com o nível de discinesia induzida por L-Dopa (Consultar Hurley, M.J et al., 2007 Eur. J. Neurosci. 26: 171 a 177). Isso sugere que os inibidores de LRRK2 podem ter uma utilidade na melhora de tais discinesias.

[012]Níveis significativamente elevados de mRNA em LRRK2 foram relatados em amostras de biópsia de músculo de pacientes com ALS (Consultar Shtilbans et al., 2011 Amyotrophic Lateral Sclerosis 12: 250 a 256) Sugere-se que níveis elevados de atividade da quinase LRRK2 podem ser uma característica de ALS. Portanto, essa observação indicou que o inibidor de LRRK2 pode ter utilidade no tratamento de ALS.

[013]Também há evidências que indicam que a atividade de quinase LRRK2 pode exercer uma função na mediação das respostas pró-inflamatórias microgliais (Consultar Moehle et al., 2012, J. Neuroscience 32: 1602 a 1611). Esta observação sugere uma possível utilidade dos inibidores de LRRK2 para o tratamento de mecanismos neuroinflamatórios aberrantes que contribuem para uma série de doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, demência induzida por HIV, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral isquêmico, lesão cerebral traumática e lesão da medula espinhal. Algumas evidências também indicam que o LRRK2 exerce uma função na regulação da diferenciação de progenitores neuronais *in vitro* (Consultar Milosevic, J. et al., 2009 Mol. Neurodegen. 4: 25). Esta evidência sugere que os inibidores de LRRK2 podem ter uma utilidade na produção de células progenitoras neuronais *in vitro* para aplicação terapêutica consequente em tratamento baseado em células dos distúrbios do SNC.

[014]Foi relatado que pacientes com doença de Parkinson portadores de mutação LRRK2 G2019S exibem frequência aumentada de cânceres não-pele, incluindo câncer renal, de mama, pulmão, próstata, bem como leucemia mieloide aguda (AML). Uma vez que há evidências que mostram que a mutação G2019S em LRRK2 aumenta a atividade catalítica do domínio da quinase LRRK2, os inibidores de pequenas moléculas de LRRK2 podem ter uma utilidade no tratamento de cânceres, por exemplo, câncer de rim, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata (por exemplo, tumores sólidos) e câncer de sangue (Consultar AML; Saunders-Pullman et al., 2010, Movement Disorders, 25:2536 a 2541; Inzelberg et al., 2012 Neurology 78: 781 a 786). A amplificação e a superexpressão de LRRK2 também foram relatadas em carcinomas papilares renais e de tireoide, em que a cooperatividade entre LRRK2 e oncogene MET pode promover o crescimento e a sobrevivência das células tumorais (Consultar Looyenga et al., 2011 PNAS 108: 1439 a 1444.)

[015]Alguns estudos sugeriram que a associação genética de variantes comuns de LRRK2 com suscetibilidade à espondilite anquilosante (Consultar Danoy P, et al., 2010. PLoS Genet.; 6(12):e1001195; e infecção por hanseníase. (Consultar Zhang FR, et al. 2009, N Engl J Med. 361:2609 a 18.) Essas constatações sugerem que os inibidores da LRRK2 podem ter utilidade no tratamento de espondilite anquilosante e infecção por hanseníase.

[016]A meta-análise de três varreduras associadas ao genoma para a doença de Crohn identificou uma série de loci associados à doença, incluindo o locus contendo o gene LRRK2 (Consultar Barrett et al., 2008, Nature Genetics, 40: 955 a 962). Também surgiram evidências de que o LRRK2 é um gene alvo IFN- $\gamma$  que pode estar envolvido em vias de sinalização referentes à patogênese da doença de Crohn (Consultar Gardet et al., 2010, J. Immunology, 185: 5577 a 5585). Essas constatações sugerem que os inibidores da LRRK2 podem ter utilidade no

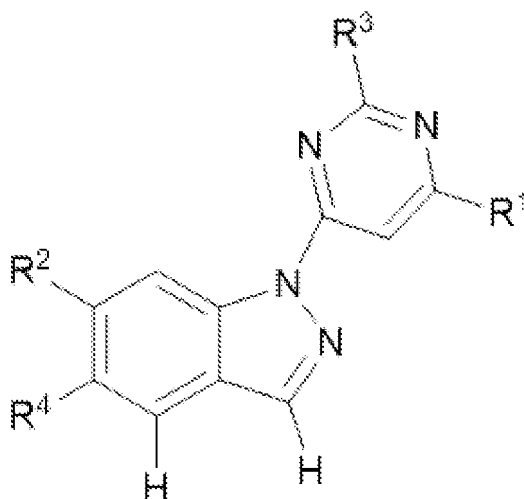
tratamento de doença de Crohn.

[017]Como um gene alvo IFN-, LRRK2 também pode exercer uma função em mecanismos de células T que subjazem outras doenças do sistema imunológico como esclerose múltipla e artrite reumatoide. A utilidade potencial adicional de inibidores de LRRK2 se origina da constatação relatada de que os linfócitos B constituem uma grande população de células que expressam LRRK2 (Consultar Maekawa et al. 2010, BBRC 392: 431 a 435). Isto sugere que os inibidores de LRRK2 podem ser eficazes no tratamento de doenças do sistema imunológico para as quais a depleção de células B é ou pode ser eficaz em doenças como linfomas, leucemias, esclerose múltipla (Consultar Ray et al., 2011 J. Immunol. 230: 109), artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica autoimune, aplasia de glóbulos vermelhos puros, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), síndrome de Evans, vasculite, distúrbios da pele bolhosa, diabetes melito tipo 1, síndrome de Sjogren, doença de Devic e miopatias inflamatórias (Consultar Engel et al., 2011 Pharmacol. Rev. 63: 127 a 156; Homam et al., 2010 J. Clin. Neuromuscular Disease 12: 91 a 102).

[018]WO2016036586 e WO2017012576 revelam uma série de compostos descritos como inibidores da quinase LRRK2 e seu uso no tratamento de doenças, incluindo, *inter alia*, doença de Parkinson. Há necessidades não atendidas para novos tratamentos que interrompam ou retardem a progressão da doença tanto em termos de sintomas motores (por exemplo, controle de disfunção de marcha, congelamento e desequilíbrio postural) quanto não motores (por exemplo, demência associada à DP), reduzindo a necessidade de uso crescente de medicamentos sintomáticos e efeitos adversos de longo prazo associados ao tratamento atualmente disponível (por exemplo, discinesia e flutuações liga/desliga) mantendo a independência por mais tempo.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[019]A presente invenção fornece, em um primeiro aspecto, compostos da Fórmula (I) e sais dos mesmos:



Fórmula (I)

em que

R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 6 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

C<sub>3-6</sub> cicloalquila,

C<sub>4-6</sub> heterociclila,

halo,

hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila,

C<sub>1-3</sub> alcoxila e

-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>;

em que cada uma dentre as ditas C<sub>3-6</sub> cicloalquila, C<sub>4-6</sub> heterociclila, C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> alcoxila é opcionalmente substituída por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila não substituída e C<sub>1-3</sub> alcoxila não substituída, e desde que um substituinte de C<sub>3-6</sub> cicloalquila ou C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível;

R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

a) anel heterociclila de 4 a 7 membros, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

halo,

hidroxila,

CO<sub>2</sub>H,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- e

C<sub>1-3</sub>alcóxi;

ciano,

halo,

hidroxila,

-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-COCH<sub>3</sub>, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 4 a 7 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível, cujo anel heterociclila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

ciano,

halo,

hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila,

C<sub>1-3</sub> alcoxila,

CH<sub>2</sub>OH e

C<sub>3-6</sub> cicloalquila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano, CH<sub>2</sub>OH, C<sub>1-3</sub> alquila não substituída e C<sub>1-3</sub> alcoxila não substituída;

b) anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado a O, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: ciano, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CH<sub>2</sub>OH e –CO<sub>2</sub>H;

c) C<sub>3-6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CO<sub>2</sub>H e um anel heterociclila de 4 a 6 membros;

d) C<sub>3-6</sub> cicloalquila ligada a O, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CH<sub>2</sub>OH e CO<sub>2</sub>H;

e) C<sub>1-6</sub> alcóxi opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CO<sub>2</sub>H e um anel heterociclila de 4 a 6 membros; e

f) Anel ciclila fundido de 6 a 9 membros ligado a C, que tem opcionalmente um ou dois membros de anel de heteroátomo independentemente selecionados dentre O e N, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

halo,  
 hidroxila,  
 $\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e  
 $\text{C}_{1-3}$  alcóxi;  
 ciano,  
 halo,  
 hidroxila,  
 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{COCH}_3$ , e  
 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,

em que, quando o anel ciclila fundido de 6 a 9 membros ligado a C contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível, cujo anel heterociclila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

ciano,  
 halo,  
 hidroxila,  
 $\text{C}_{1-3}$  alquila,  
 $\text{C}_{1-3}$  alcoxila,  
 $\text{CH}_2\text{OH}$  e

$\text{C}_{3-6}$  cicloalquila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  alquila não substituída e  $\text{C}_{1-3}$  alcoxila não substituída;

$\text{R}^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste em halo CN,  $\text{C}_{1-3}$  alquila,  $\text{C}_{1-3}$  alcóxi,  $\text{C}_{1-3}$  haloalquila,  $\text{C}_{1-3}$  haloalcóxi e  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquila; e

R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, CN, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcóxi, C<sub>1-3</sub> haloalquila, C<sub>1-3</sub> haloalcóxi e C<sub>3-6</sub> cicloalquila.

[020]Em um outro aspecto da invenção, a invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[021]Um aspecto adicional da invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento ou prevenção de doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[022]Os aspectos anteriores e outros da presente invenção serão descritos agora em mais detalhes em relação à descrição e metodologias fornecidas no presente documento. Deve ser avaliado que a invenção pode ser incorporada em formas diferentes e não deve ser interpretada como limitada às modalidades apresentadas no presente documento. Em vez disso, essas modalidades são fornecidas de modo que esta revelação sejam minuciosos e completos e, irão transmitir completamente o escopo da invenção para os versados na técnica.

[023]A terminologia usada na descrição da invenção no presente documento serve apenas para o propósito de descrever modalidades específicas e não se destina a ser limitativa da invenção. Como usado na descrição das modalidades da invenção e das reivindicações em anexo, as formas no singular “um”, “uma” e “o” são destinadas a incluir as formas no plural também, exceto onde o contexto indicar em contrário. Também, como usado no presente documento, “e/ou” refere-se a e abrange quaisquer e todas as combinações possíveis de um ou mais itens mencionados associados. Será adicionalmente entendido que os termos “compreende” e/ou “compreendendo”, quando usados neste relatório descritivo,

especificam a presença de recursos, números inteiros, etapas, operações, elementos e/ou componentes, porém não impedem a presença ou adição de um ou mais recursos, números inteiros, etapas, operações, elementos, componentes e/ou grupos dos mesmos.

[024]Em geral, a nomenclatura usada no presente documento e os procedimentos laboratoriais em química orgânica, química médica, biologia descritos no presente documento são aqueles bem conhecidos e comumente empregados na técnica. Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento geralmente têm o mesmo significado como comumente entendido por um versado na técnica a que esta revelação pertence. No caso em que há uma pluralidade de definições para um termo usado no presente documento, aquelas nesta seção prevalecem, exceto onde indicado em contrário.

#### A. Definições

[025]Como usado no presente documento, “alquila” refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos saturados monovalentes que tem um número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, C<sub>1-3</sub> alquila refere-se a um grupo alquila que tem de 1 a 3 átomos de carbono. Os grupos alquila podem ser lineares ou ramificados. Em algumas modalidades, os grupos alquila ramificados podem ter uma, duas ou três ramificações. Os grupos alquila exemplificadores incluem, porém sem limitação, metila, etila e propila (n-propila e isopropila).

[026]Como usado no presente documento, “alcóxi” refere-se ao grupo -O-alquila. Por exemplo, os grupos C<sub>1-6</sub> alcóxi contêm de 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos C<sub>1-3</sub> alcóxi contêm de 1 a 3 átomos de carbono. Os grupos alcóxi exemplificadores incluem, porém sem limitação, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentilóxi e hexilóxi.

[027]Como usado no presente documento, “cicloalquila” refere-se a um anel hidrocarboneto monocíclico saturado que tem um número especificado de átomos

de carbono. Por exemplo, C<sub>3-6</sub> cicloalquila contém 3 a 6 átomos de carbono como átomos de membro no anel. Exemplos de C<sub>3-6</sub> cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

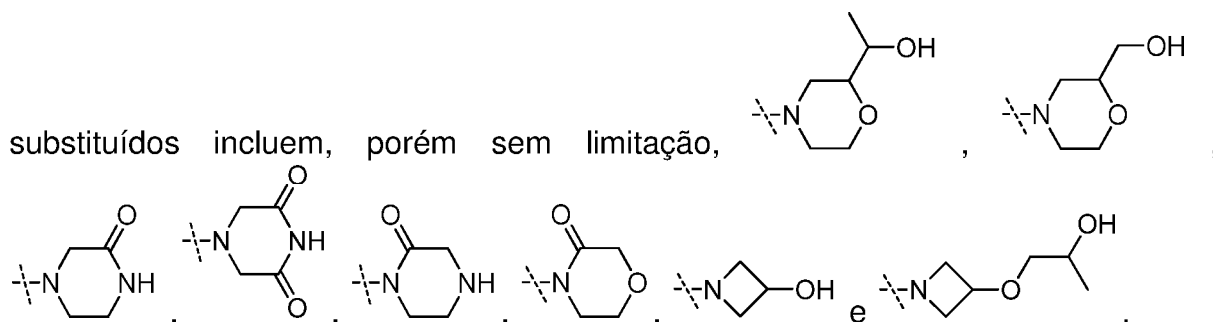
[028]Como usado no presente documento, “halogênio” refere-se a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) ou iodo (I). “Halo” refere-se aos radicais halogênio: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) ou iodo (-I).



[029]Como usado no presente documento, “haloalquila” refere-se a um grupo alquila, conforme definido acima, que tem um ou mais átomos de halogênio selecionados a partir de F, Cl, Br ou I, que são substituídos em quaisquer ou todos os átomos de carbono do grupo alquila substituindo os átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono e que podem ser iguais ou diferentes. Por exemplo, C<sub>1-3</sub> haloalquila refere-se a um grupo C<sub>1-3</sub>alquila substituído por um ou mais átomos de halogênio. Em algumas modalidades, “haloalquila” refere-se a um grupo alquila substituído por um ou mais átomos de halogênio selecionados independentemente a partir de F ou Cl. Os grupos haloalquila exemplificadores incluem, porém sem limitação, clorometila, bromoetila, trifluorometila e diclorometila.









[030]Como usado no presente documento, “heterociclila” ou “anel herterociclila” é um radical monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um anel monocíclico saturado, tal anel consiste em átomos de carbono no anel e 1 ou mais heteroátomos no anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em uma modalidade, o anel consiste em átomos de carbono no anel e 1 a 3 heteroátomos no anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em uma modalidade, os heteroátomos no anel são independentemente selecionados a partir de nitrogênio ou oxigênio. O número de átomos no anel pode seja especificado. Por exemplo, uma “heterociclila de 4 a 7 membros” uma heterociclila conforme definido acima que consiste em 4 a 7 átomos no anel. O termo heterociclila de 4 a 6

membros ligado a O refere-se a um anel heterocíclico de 4 a 6 membros como definido acima que contém pelo menos um átomo de oxigênio no anel através do qual está ligado ao núcleo. Outros heteroátomos de anel (nitrogênio, oxigênio ou enxofre) podem estar adicionalmente presentes. O termo heterociclila contendo nitrogênio refere-se a um anel heterociclila conforme definido acima que contém pelo menos um átomo de nitrogênio no anel. Outros heteroátomos de anel (nitrogênio, oxigênio ou enxofre) podem estar adicionalmente presentes. O termo heterociclila contendo oxigênio deve ser interpretado de maneira análoga. Exemplos de anéis heterociclila incluem, porém sem limitação, azetidinila, tetra-hidrofuranila (incluindo, por exemplo, tetra-hidrofuran-2-ila e tetra-hidrofuran-3-ila), pirrolidinila (incluindo, por exemplo, pirrolidin-1-ila e pirrolidin-3-ila), piperidinila (incluindo, por exemplo, piperidin-3-ila e piperidin-4-ila), morfolinila (incluindo, por exemplo, morfolin-2-ila e morfolin-4-ila).

[031] Como usado no presente documento, “substituído” em referência a um grupo indica que um ou mais átomos de hidrogênio ligados a um átomo no membro (por exemplo, átomo de carbono) dentro do grupo são substituídos por um substituinte selecionadas a partir do grupo de substituintes definidos. Deve-se compreender que o termo “substituído” inclui a provisão implícita de que tal substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte e que a substituição resulte em um composto estável (ou seja, aquele que não sofre uma transformação espontânea como por rearranjo, ciclização ou eliminação e que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento de uma mistura de reação). Quando se afirma que um grupo pode conter um ou mais substituintes, um ou mais (conforme apropriado) átomos no membro dentro do grupo podem ser substituídos. Além disso, um único átomo no membro dentro do grupo pode ser substituído por mais de um substituinte desde que tal substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo. Exemplos de anéis heterociclila



[032]Conforme usado no presente documento, "opcionalmente substituído" indica que um grupo particular, tal como alquila, heterociclila, cicloalquila,  ou , pode ser não substituído, ou pode ser substituído conforme adicionalmente definido.

[033]Como usado no presente documento, o termo "anel heterociclila em ponte" refere-se a um radical monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um anel em ponte (um anel em que dois átomos de anel não adjacentes são ligados por uma ponte que contém pelo menos um átomo), que consiste em átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio. O número de átomos no anel e na ponte pode ser especificado. Por exemplo, o termo anel heterociclila em ponte de 6 a 9 membros se refere a um anel heterociclila em ponte que tem um total de 6 a 9 átomos no anel mais a ponte. O termo "anel heterociclila em ponte de 6 a 9 membros ligado a N" refere-se a um anel ciclila em ponto de 6 a 9 membros, conforme definido acima, que contém um átomo de anel de nitrogênio através do qual o mesmo é ligado ao núcleo. Exemplos de anéis heterociclila em ponte incluem, porém, sem limitação, , , , , , ,  e .

[034]Como usado no presente documento, o termo "doença" refere-se a qualquer alteração no estado do corpo ou de alguns órgãos, que interrompa ou perturbe o desempenho das funções e/ou cause sintomas como desconforto, disfunção, angústia ou ainda morte para a pessoa afligida ou aqueles em contato com uma pessoa. Uma doença também pode incluir uma cinomose, indisposição,

mal-estar, enfermidade, distúrbio, enjoo, afecção, queixas, interdisposição e/ou afetação.

[035]Conforme usado no presente documento, "trata", "tratar" ou "tratamento" em referência a uma doença significa: (1) melhorar a doença ou uma ou mais manifestações biológicas da doença, (2) interferir em (a) um ou mais pontos na cascata biológica que resulta em ou é responsável pela doença ou (b) uma ou mais manifestações biológicas da doença, (3) aliviar um ou mais sintomas ou efeitos associados à doença, (4) retardar a progressão da doença ou uma ou mais manifestações da doença, e/ou (5) diminuir a probabilidade de gravidade de uma doença ou manifestações biológicas da doença. Tratamento sintomático refere-se ao tratamento como denominado no ponto (1), (3) e (5). Tratamento de modificação de doença refere-se ao tratamento como denominado no ponto (2) e (4).

[036]Conforme usado no presente documento, "previne", "prevenir" ou "prevenção" significa a administração profilática de um fármaco para diminuir a probabilidade do início ou do retardo do início de uma doença ou manifestação biológica da mesma.

[037]Como usado no presente documento, "indivíduo" significa um indivíduo mamífero (*por exemplo*, cão, gato, cavalo, vaca, ovelha, cabra, macaco, etc.) e indivíduos humanos, incluindo indivíduos do sexo masculino e feminino, incluindo indivíduos neonatais, recém-nascidos, jovens, adolescentes, adultos e assuntos geriátricos, além de incluir várias raças e etnias, incluindo, porém sem limitação, brancos, negros, asiáticos, americanos indianos e hispânicos.

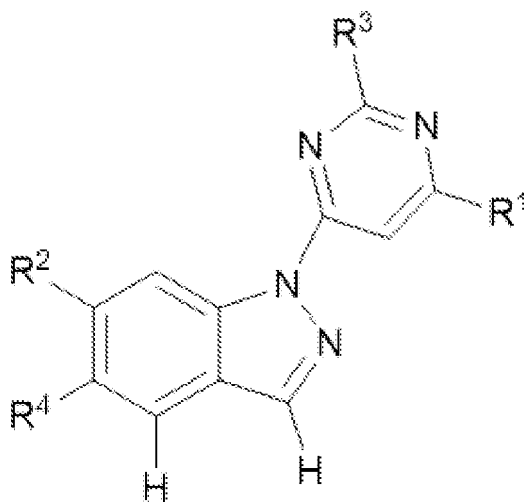
[038]Como usado no presente documento, "sal(is) farmaceuticamente aceitável(is)" se refere(m) ao(s) sal(is) que retém/retêm a atividade biológica desejada do composto em questão e exibem efeitos toxicológicos indesejáveis mínimos. Esses sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e a purificação do composto, ou reagindo separadamente

o composto purificado em sua forma de ácido livre ou de base livre com uma base ou ácido adequado, respectivamente.

[039] Como usado no presente documento, “quantidade terapeuticamente eficaz” em referência a um composto da invenção ou outro agente farmacologicamente ativo significa uma quantidade do composto suficiente para tratar ou prevenir a doença do paciente, porém suficientemente baixa para evitar efeitos colaterais graves (em uma relação risco/benefício razoável) dentro do escopo do bom julgamento médico. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto variará com o composto específico selecionado (por exemplo, considerando-se a potência, eficácia e a meia-vida do composto); a via de administração selecionada; a doença a ser tratada; a gravidade da doença a ser tratada; a idade, o tamanho, o peso e a doença física do paciente a ser tratado; o histórico médico do paciente a ser tratado; a duração do tratamento; a natureza da terapia concomitante; o efeito terapêutico desejado; e fatores similares, porém podem, no entanto, ser rotineiramente determinados pelo versado na técnica.

#### B. Compostos

[040] Esta invenção fornece, em um primeiro aspecto, um composto da Fórmula (I) e sais do mesmo:



Fórmula (I)

em que

R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 6 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

C<sub>3-6</sub> cicloalquila,

C<sub>4-6</sub> heterociclila,

halo,

hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila,

C<sub>1-3</sub> alcoxila e

-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>;

em que cada uma dentre as ditas C<sub>3-6</sub> cicloalquila, C<sub>4-6</sub> heterociclila, C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> alcoxila é opcionalmente substituída por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila não substituída e C<sub>1-3</sub> alcoxila não substituída, e desde que um substituinte de C<sub>3-6</sub> cicloalquila ou C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível;

R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

a) anel heterociclila de 4 a 7 membros, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

halo,

hidroxila,  
 $\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e  
 $\text{C}_{1-3}$  alcóxi;  
 ciano,  
 halo,  
 hidroxila,  
 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{COCH}_3$ , e  
 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,

em que, quando o anel heterociclila de 4 a 7 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível, cujo anel heterociclila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

ciano,  
 halo,  
 hidroxila,  
 $\text{C}_{1-3}$  alquila,  
 $\text{C}_{1-3}$  alcoila,  
 $\text{CH}_2\text{OH}$  e

$\text{C}_{3-6}$  cicloalquila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  alquila não substituída e  $\text{C}_{1-3}$  alcoila não substituída;

b) anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado a O, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: ciano, hidroxila,  $\text{C}_{1-3}$  alquila,  $\text{C}_{1-3}$  alcoila,  $\text{CH}_2\text{OH}$  e  $-\text{CO}_2\text{H}$ ;

c) C<sub>3-6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CO<sub>2</sub>H e um anel heterociclila de 4 a 6 membros;

d) C<sub>3-6</sub> cicloalquila ligada a O, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CH<sub>2</sub>OH e CO<sub>2</sub>H;

e) C<sub>1-6</sub> alcóxi opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CO<sub>2</sub>H e um anel heterociclila de 4 a 6 membros; e

f) anel ciclila fundido de 6 a 9 membros ligado a C, que tem opcionalmente um ou dois membros de anel de heteroátomo independentemente selecionados dentre O e N, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

halo,

hidroxila,

CO<sub>2</sub>H,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- e

C<sub>1-3</sub> alcóxi;

ciano,

halo,

hidroxila,

-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-COCH<sub>3</sub>, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel ciclila fundido de 6 a 9 membros ligado a C contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível, cujo anel heterociclila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

ciano,

halo,

hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila,

C<sub>1-3</sub> alcoxila,

CH<sub>2</sub>OH e

C<sub>3-6</sub> cicloalquila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano, CH<sub>2</sub>OH, C<sub>1-3</sub> alquila não substituída e C<sub>1-3</sub> alcoxila não substituída;

R<sup>3</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em halo, CN, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcóxi, C<sub>1-3</sub> haloalquila, C<sub>1-3</sub> haloalcóxi e C<sub>3-6</sub> cicloalquila; e

R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, CN, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcóxi, C<sub>1-3</sub> haloalquila, C<sub>1-3</sub> haloalcóxi e C<sub>3-6</sub> cicloalquila.

[041]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 7 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: C<sub>4-6</sub> heterociclila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[042]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 7 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes

independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: oxetanila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[043]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir de: um anel azabicyclo-heptanila ligado a N, um anel azabicyclo-octanila ligado a N, um anel azabicyclononanila ligado a N, um anel diazabicyclo-heptanila ligado a N, um anel diazabicyclo-octanila ligado a N, um anel diazabicyclo-nonanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-heptanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-octanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-nonanila ligado a N, um anel dioxaza-heptanila ligado a N, um anel dioxaza-octanila ligado a N, um anel dioxaza-nonanila ligado a N, um anel oxadiazahexanila ligado a N, um anel oxadiazaoctanila ligado a N e um anel oxadiazanonanila ligado a N, cujo anel é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: C<sub>4-6</sub> heterociclila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[044]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir de: um anel azabicyclo-heptanila ligado a N, um anel azabicyclo-octanila ligado a N, um anel azabicyclononanila ligado a N, um anel diazabicyclo-heptanila ligado a N, um anel diazabicyclo-octanila ligado a N, um anel diazabicyclo-nonanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-heptanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-octanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-nonanila ligado a N, um anel dioxaza-heptanila ligado a N, um anel dioxaza-octanila ligado a N, um anel dioxaza-nonanila ligado a N, um anel oxadiazahexanila ligado a N, um anel oxadiazaoctanila ligado a N e um anel oxadiazanonanila ligado a N, cujo anel é opcionalmente substituído por um, dois ou três

substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: oxetanila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[045]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir do grupo que consiste em 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ila, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ila, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila e 3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, cujo anel é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: C<sub>4-6</sub> heterociclila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub>alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[046]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir do grupo que consiste em 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ila, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ila, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila e 3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, cujo anel é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: oxetanila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[047]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 7 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a

partir do grupo que consiste em: C<sub>4-6</sub> heterociclila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[048]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 7 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em: oxetanila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[049]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir de: um anel azabíciclo-heptanila ligado a N, um anel azabíciclo-octanila ligado a N, um anel azabíciclononanila ligado a N, um anel diazabíciclo-heptanila ligado a N, um anel diazabíciclo-octanila ligado a N, um anel diazabíciclo-nonanila ligado a N, um anel oxazabíciclo-heptanila ligado a N, um anel oxazabíciclo-octanila ligado a N, um anel oxazabíciclo-nonanila ligado a N, um anel dioxaza-heptanila ligado a N, um anel dioxaza-octanila ligado a N, um anel dioxaza-nonanila ligado a N, um anel oxadiaza-heptanila ligado a N, um anel oxadiaza-octanila ligado a N e um anel oxadiaza-nonanila ligado a N, cujo anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em: C<sub>4-6</sub> heterociclila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[050]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir de: um anel azabíciclo-heptanila ligado a N, um anel azabíciclo-octanila ligado a N, um anel azabíciclononanila ligado a N, um anel diazabíciclo-heptanila ligado a N, um anel diazabíciclo-octanila ligado a N, um anel diazabíciclo-nonanila ligado a N, um anel

oxazabicyclo-heptanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-octanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-nonanila ligado a N, um anel dioxaza-heptanila ligado a N, um anel dioxaza-octanila ligado a N, um anel dioxaza-nonanila ligado a N, um anel oxadiazahexanila ligado a N, um anel oxadiazaoctanila ligado a N e um anel oxadiazanonanila ligado a N, cujo anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em: oxetanila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[051]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir do grupo que consiste em 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ila, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ila, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila e 3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, cujo anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em: C<sub>4-6</sub> heterociclila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde que um substituinte de C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[052]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir do grupo que consiste em 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ila, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ila, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila e 3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, cujo anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em: oxetanila, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub>alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila e -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>, desde

que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[053]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 7 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila e -CO<sub>2</sub>H e desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[054]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir de: um anel azabíciclo-heptanila ligado a N, um anel azabíciclo-octanila ligado a N, um anel azabíciclononanila ligado a N, um anel diazabíciclo-heptanila ligado a N, um anel diazabíciclo-octanila ligado a N, um anel diazabíciclo-nonanila ligado a N, um anel oxazabíciclo-heptanila ligado a N, um anel oxazabíciclo-octanila ligado a N, um anel oxazabíciclo-nonanila ligado a N, um anel dioxaza-heptanila ligado a N, um anel dioxaza-octanila ligado a N, um anel dioxaza-nonanila ligado a N, um anel oxadiaza-heptanila ligado a N, um anel oxadiaza-octanila ligado a N e um anel oxadiaza-nonanila ligado a N, cujo anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila e -CO<sub>2</sub>H e desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[055]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é um anel selecionado a partir do grupo que consiste em 2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptan-5-ila, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptan-2-ila, 8-oxa-3-azabíciclo[3.2.1]octan-3-ila, 6-oxa-3-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-ila, 3-oxa-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-ila, 3,7-dioxaza-9-azabíciclo[3.3.1]nonan-9-ila, 2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-ila e 3-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-ila, cujo anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila e -CO<sub>2</sub>H e desde que um substituinte de oxetanila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível.

[056]Em uma modalidade, R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste

em: 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ila, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ila, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila, 5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila, ácido 6-carboxílico-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il e ácido 5-carboxílico-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila.

[057]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 7 a 9 membros ligado a N não substituído.

[058]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é um anel não substituído selecionado a partir de: um anel azabicyclo-heptanila ligado a N, um anel azabicyclo-octanila ligado a N, um anel azabicyclononanila ligado a N, um anel diazabicyclo-heptanila ligado a N, um anel diazabicyclo-octanila ligado a N, um anel diazabicyclo-nonanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-heptanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-octanila ligado a N, um anel oxazabicyclo-nonanila ligado a N, um anel dioxaza-heptanila ligado a N, um anel dioxaza-octanila ligado a N, um anel dioxaza-nonanila ligado a N, um anel oxadiazahexanila ligado a N, um anel oxadiazaoctanila ligado a N e um anel oxadiazanonanila ligado a N.

[059]Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ila, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ila, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ila, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ila, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ila e 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ila.

[060]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

anel heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,

halo,

hidroxila,

-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-COCH<sub>3</sub>, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 5 a 6 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros, desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível;

anel heterociclila -O- de 4 a 6 membros, em que o anel heterociclila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos C<sub>1-3</sub> alquila que podem ser iguais ou diferentes;

C<sub>3-6</sub> clicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e C<sub>1-3</sub> alquila;

C<sub>3-6</sub> cicloalquila -O-, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e C<sub>1-3</sub> alquila; e C<sub>1-6</sub> alcóxi.

[061]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

anel heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub>alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,

halo,

hidroxila,  
 -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -COCH<sub>3</sub>, e  
 -COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 5 a 6 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros, desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível;

anel heterociclila -O- de 4 a 6 membros em que anel heterociclila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos C<sub>1-3</sub> alquila que podem ser iguais ou diferentes;

C<sub>3-6</sub> clicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e C<sub>1-3</sub> alquila;

C<sub>3-6</sub> cicloalquila -O- em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e C<sub>1-3</sub> alquila.

[062]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

anel heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,  
 halo,  
 hidroxila, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 5 a 6 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros, desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível;

anel heterociclila de 4 a 6 membros;

C<sub>3-6</sub> clicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e C<sub>1-3</sub> alquila; e

C<sub>3-6</sub> cicloalquila -O- em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e C<sub>1-3</sub> alquila.

[063]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel heterociclila de 4 a 7 membros opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: halo, hidroxila, CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- e C<sub>1-3</sub> alcóxi,

ciano,

halo,

hidroxila,

-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-COCH<sub>3</sub>, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 4 a 7 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel

heterociclila de 4 a 6 membros cujo anel heterociclila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: ciano, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub>alquila, C<sub>1-3</sub>alcoxila e CH<sub>2</sub>OH, desde que o anel heterociclila de 4 a 6 membros seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível.

[064]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,  
halo,  
hidroxila,  
-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
-COCH<sub>3</sub>, e  
-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 5 a 6 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros, desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível.

[065]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,  
halo,  
hidroxila, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 5 a 6 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros, desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível.

[066]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel heterociclila de 5 a 6 membros selecionado a partir do grupo que consiste em: piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tetra-hidropiridinila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila e morfolinila, cujo anel heterociclila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,

halo,

hidroxila, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 5 a 6 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros, desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível.

[067]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é anel piperidinila ou pirrolidinila, cujo anel é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,

halo,

hidroxila,

-COCH<sub>2</sub>OH, e

um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao átomo de nitrogênio do piperidinila ou pirrolidinila.

[068]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel piperidinila opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao átomo de nitrogênio do anel piperidinila;

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi;

halo;

hidroxila, e

COCH<sub>2</sub>OH.

[069]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel piperidinila opcionalmente substituído por anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao átomo de nitrogênio do anel piperidinila.

[070]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel piperidinila opcionalmente substituído por um anel oxetanila, ou um anel tetra-hidrofurano, desde que o anel oxetanila ou tetra-hidrofurano seja ligado ao átomo de nitrogênio do anel piperidinila.

[071]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é um anel piperidinila opcionalmente substituído por um anel oxetanila, ou um anel tetra-hidrofurano, desde que o anel oxetanila ou tetra-hidrofurano seja ligado ao átomo de nitrogênio do anel piperidinila.

[072]Em uma modalidade, R<sup>2</sup> é 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il ou 1-(tetra-

hidrofuran-3-il)piperidin-4-ila.

[073]Em uma modalidade,  $R^2$  é 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ila.

[074]Em uma modalidade,  $R^2$  é um anel pirrolidinila opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em  $C_{1-3}$  alquila e hidroxila.

[075]Em uma modalidade,  $R^2$  é  $C_{3-6}$  cicloalquila -O- em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, hidroxila,  $C_{1-3}$  alquila,  $C_{1-3}$  alcoila,  $CH_2OH$  e  $CO_2H$ .

[076]Em uma modalidade,  $R^2$  é  $C_{3-6}$  cicloalquila -O- em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e  $C_{1-3}$  alquila.

[077]Em uma modalidade,  $R^2$  é ciclopropilóxi, em que o grupo ciclopropila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e  $C_{1-3}$  alquila.

[078]Em uma modalidade,  $R^2$  é  $C_{3-6}$  clicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, halo, hidroxila,  $C_{1-3}$ alquila,  $C_{1-3}$ alcoila,  $CO_2H$  e um anel heterociclila de 4 a 6 membros.

[079]Em uma modalidade,  $R^2$  é  $C_{3-6}$  clicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, halo, hidroxila,  $C_{1-3}$  alquila,  $C_{1-3}$  alcoila e  $CO_2H$ .

[080]Em uma modalidade,  $R^2$  é  $C_{3-6}$  clicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e  $C_{1-3}$  alquila.

[081]Em uma modalidade,  $R^2$  é ciclo-hexila opcionalmente substituída por

um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila e C<sub>1-3</sub> alquila.

[082]Em uma modalidade, R<sup>3</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em CN, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcóxi, C<sub>1-3</sub> haloalquila, e C<sub>3</sub> cicloalquila. Em uma modalidade, R<sup>3</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> alcóxila. Em uma modalidade, R<sup>3</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em metila e metóxi.

[083]Em uma modalidade, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, CN, C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> haloalquila. Em uma modalidade, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo e C<sub>1-3</sub> alquila. Em uma modalidade, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo e metila. Em uma modalidade, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, fluoro, cloro e metila. Em uma modalidade, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, cloro e metila. Em uma modalidade, R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em cloro e metila. Em uma modalidade particular, R<sup>4</sup> é metila.

[084]Em uma modalidade, a invenção fornece um composto da Fórmula (I) ou um sal do mesmo em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são conforme definido acima e R<sup>3</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> alcóxila. Nessa modalidade, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> podem ser adicionalmente definidos, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores.

[085]Em uma modalidade, a invenção fornece um composto da Fórmula (I) ou um sal do mesmo em que R<sup>1</sup> e R<sup>4</sup> são conforme definido acima e em que:

R<sup>2</sup> é um anel heterociclila de 5 a 6 membros selecionado a partir do grupo que consiste em:

piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tetra-hidropiridinila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila, morfolinila, cujo anel heterociclila é opcionalmente substituído por

um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um grupo halo, hidroxila ou C<sub>1-3</sub> alcóxi,

halo,

hidroxila, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que, quando o anel heterociclila de 5 a 6 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila contendo oxigênio de 4 a 6 membros, desde que o anel heterociclila contendo oxigênio seja ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível; e

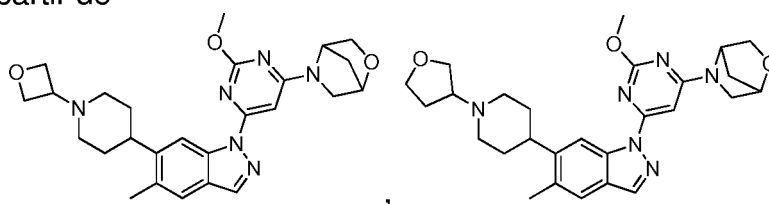
R<sup>3</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> alcoxila.

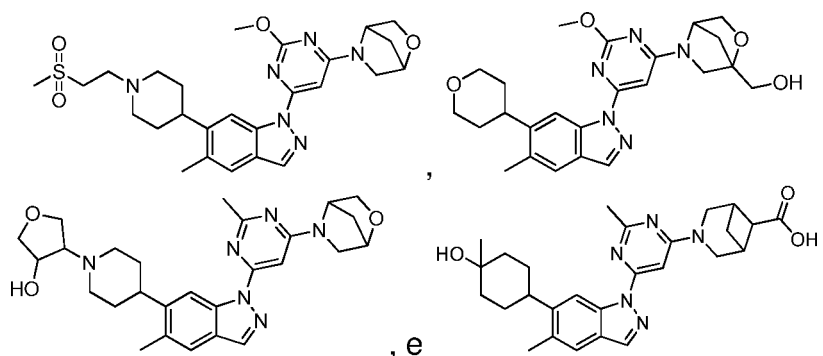
[086]Nessa modalidade, R<sup>1</sup> e R<sup>4</sup> podem ser adicionalmente definidos, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores.

[087]Em uma modalidade, o composto da fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é o composto de qualquer um dos Exemplos 1 a 180, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

[088]Em uma modalidade, o composto ou fórmula (I) ou sal do mesmo é (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, ou um sal do mesmo. Em uma modalidade, o composto da fórmula (I) é (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano.

[089]Em uma modalidade, esta invenção se refere a um composto selecionado a partir de





ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[090]Em uma modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir de

5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano,

5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano,

ácido 3-{6-[6-(4-Hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-5-metil-indazol-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-aza-bíciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico,

4-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol,

5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano, e

5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[091]Em uma modalidade, a invenção fornece 5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[092]Em uma modalidade, a invenção fornece 5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-

azabíciclo[2.2.1]heptano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[093]Em uma modalidade, a invenção fornece ácido 3-{6-[6-(4-Hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-5-metil-indazol-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-aza-bíciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo

[094]Em uma modalidade, a invenção fornece 5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[095]Em uma modalidade, o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é um composto de qualquer um dos Exemplos 1 a 180 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, o composto da fórmula (I) é um composto de qualquer um dos Exemplos 1 a 180.

[096]Além da forma de base livre dos compostos descritos no presente documento, a forma de sal dos compostos também está dentro do escopo da presente invenção. Os sais ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e a purificação do composto, ou reagindo separadamente o composto purificado em sua forma de base livre com uma base ou ácido adequado, respectivamente. Para análises sobre sais farmacêuticos adequados consultar Berge *et al*, J. Pharm, Sci., 66, 1 a 19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201 a 217; e Bighley *et al*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nova Iorque 1996, Volume 13, páginas 453 a 497.

[097]Determinados compostos da fórmula (I) contêm um grupo básico e são,

portanto, capazes de formar sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis por tratamento com um ácido adequado. Os ácidos adequados incluem ácidos orgânicos farmaceuticamente aceitáveis e ácidos orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluem cloridrato, bromidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bissulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroxialato, acrilato, fumarato, malato, tartarato, citrato, salicilato, p-aminossaliciclato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanossulfonato (mesilato), etanossulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, benzenossulfonato (besilato), p-aminobenzenossulfonato, p-toluenossulfonato (tosilato) e naftaleno-2-sulfonato. Em algumas modalidades, os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem o L-tartarato, etanodissulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, p-toluenossulfonato (tosilato), sal de cloridrato, metanossulfonato, citrato, fumarato, benzenossulfonato, maleato, bromidrato, L-lactato, malonato e S-cânfora-10-sulfonato. Em certas modalidades, alguns desses sais formam solvatos. Em certas modalidades, alguns desses sais são cristalinos.

[098]Determinados compostos da Fórmula (I) ou sais dos mesmos podem existir em formas estereoisoméricas (por exemplo, os mesmos podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos). Os estereoisômeros individuais (enantiômeros e diastereômeros) e misturas desses estão incluídos dentro do escopo da presente invenção. As formas isoméricas diferentes podem ser separadas ou resolvidas umas das outras por métodos convencionais, ou qualquer dado isômero pode ser obtido por métodos sintéticos convencionais ou por sínteses estereoespecíficas ou assimétricas.

[009]Determinados compostos da Fórmula (I) são capazes de se apresentar em formas tautoméricas. Por exemplo, determinados compostos exibem tautomerismo ceto-enol. Em alguns casos, apenas uma dentre um par de formas tautoméricas está dentro da Fórmula (I). Tais tautômeros alternativos também fazem parte da invenção.

[0100]A invenção também inclui compostos e sais isotopicamente marcados, que são idênticos aos compostos de Fórmula (I) ou sais dos mesmos, porém pelo fato de um ou mais átomos serem substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou um número de massa diferente da massa atômica ou número de massa mais comumente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da Fórmula (I) ou sais dos mesmos são isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, flúor, como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$ . Tal composto isotopicamente marcado de Fórmula (I) ou seus sais são úteis nos ensaios de distribuição de fármaco e /ou tecido de substrato. Por exemplo, os isótopos  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$  são úteis em PET (tomografia por emissão de pósitrons). A PET é útil no imageamento do cérebro. Os compostos isotopicamente marcados da Fórmula (I) e seus sais podem ser geralmente preparados realizando-se os procedimentos revelados abaixo, substituindo-se um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível por um reagente não isotopicamente marcado. Em uma modalidade, os compostos da Fórmula (I) ou seus sais não são isotopicamente marcados.

[0101]Certos compostos da Fórmula (I) ou seus sais podem existir em forma sólida ou líquida. No estado sólido, os compostos de Fórmula (I) ou sais podem existir em forma cristalina ou não cristalina, ou como uma mistura dos mesmos. Para compostos de Fórmula (I) ou sais que estão em forma cristalina, o versado na técnica avaliará que os solvatos farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados em que as moléculas de solvente são incorporadas na retícula cristalina durante a

cristalização. Os solvatos podem envolver solventes não aquosos como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina e acetato de etila, ou podem envolver água como o solvente que é incorporado na retícula cristalina. Solvatos em que água é o solvente que é incorporado na retícula cristalina são tipicamente chamados de “hidratos”. Hidratos incluem hidratos estequiométricos bem como composições contendo quantidades variáveis de água.

[0102]O versado na técnica avaliará ainda que certos compostos de Fórmula (I), sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos que existem na forma cristalina, incluindo os vários solvatos dos mesmos, podem exibir polimorfismo (isto é, a capacidade de ocorrer em diferentes estruturas cristalinas). Essas diferentes formas cristalinas são tipicamente conhecidas como “polimorfos”. Os polimorfos têm a mesma composição química, porém se diferem na embalagem, disposição geométrica e outras propriedades descritivas do estado sólido cristalino. Os polimorfos, portanto, podem ter propriedades físicas diferentes, como propriedades de formato, densidade, dureza, deformabilidade, estabilidade e dissolução. Os polimorfos exibem tipicamente diferentes pontos de fusão, espectros de IR e padrões de difração de raios X por pó, que podem ser usados para identificação. O versado na técnica avaliará que diferentes polimorfos podem ser produzidos, por exemplo, alterando ou ajustando as condições de reação ou reagentes, usados na fabricação do composto. Por exemplo, mudanças de temperatura, pressão, ou solvente podem resultar em polimorfos. Além disso, um polimorfo pode se converter espontaneamente em outro polimorfo sob certas condições.

[0103]O versado na técnica também avaliará que esta invenção pode conter várias formas deuteradas de compostos de Fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Cada átomo de hidrogênio disponível ligado a um átomo de carbono pode ser independentemente substituído por um átomo de deutério. Um

versado na técnica saberá como sintetizar formas deuteradas de compostos de Fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os materiais de partida deuterados comercialmente disponíveis podem ser empregados na preparação de formas deuteradas de compostos de Fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou podem ser sintetizados usando técnicas convencionais empregando reagentes deuterados (por exemplo, alumínio e lítio deuterados).

### C. Métodos de uso

[0104] Os compostos da Fórmula (I) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis são inibidores de atividade de quinase LRRK2 e, dessa forma, acredita-se que tenha uso potencial no tratamento ou prevenção das seguintes doenças neurológicas. Doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência (incluindo demência dos corpos de Lewy e demência vascular, demência induzida pelo HIV), esclerose lateral amiotrófica (ALS), disfunção da memória relacionada à idade, comprometimento cognitivo leve, doença de grão argirofílico, doença de Pick, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, demência frontotemporal hereditária e parkinsonismo associado a cromossomo 17 (FTDP-17), sintomas de abstinência/recaída associados à dependência de drogas, discinesia induzida por L-Dopa, acidente vascular cerebral isquêmico, lesão cerebral traumática, lesão da medula espinhal e esclerose múltipla. Outras doenças potencialmente tratáveis pela inibição de LRRK2 incluem, porém sem limitação, distúrbios lisosomais (por exemplo, doença de Niemann-Pick Tipo C, doença de Gaucher), doença de Crohn, cânceres (incluindo tireoide, renal (incluindo papilares renais), cânceres de mama, pulmão e próstata, leucemias (incluindo leucemia mielógena aguda (AML)) e linfomas), artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica autoimune, aplasia pura dos glóbulos vermelhos, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), síndrome de Evans, vasculite, doenças da pele

bolhosas, diabetes mellitus tipo 1, obesidade, epilepsia, doenças pulmonares como doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, síndrome de Sjogren, doença de Devic, miopatias inflamatórias, espondilite anquilosante, infecções bacterianas (incluindo lepra), infecções virais (incluindo tuberculose, HIV, vírus do Nilo Ocidental, vírus chikungunya) e infecções parasíticas.

[0105]Um aspecto da invenção apresenta um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso na terapia. Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento ou prevenção dos distúrbios acima (ou seja, as doenças neurológicas e outras doenças mencionadas acima). Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento ou prevenção de doença de Parkinson. Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de doença de Parkinson. Em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento ou prevenção de doença de Alzheimer. Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de doença de Alzheimer. Em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de esclerose lateral amiotrófica (ALS).

[0106]Em uma modalidade, a invenção fornece um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento ou prevenção de doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

[0107]Em outra modalidade, a invenção fornece um composto da

Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de doença de Parkinson.

[0108]Um aspecto adicional da invenção apresenta o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção dos distúrbios acima (ou seja, as doenças neurológicas e outras doenças mencionadas acima). Um aspecto adicional da invenção apresenta o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doença de Parkinson. Um aspecto adicional da invenção apresenta o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de Parkinson. Em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doença de Alzheimer. Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de Alzheimer. Em outra modalidade, a invenção apresenta o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de esclerose lateral amiotrófica (ALS).

[0109]Em uma modalidade, a invenção apresenta o uso de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

[0110]Em outra modalidade, a invenção apresenta o uso de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doença de Parkinson.

[0111]Em ainda outra modalidade, a invenção apresenta o uso de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de Parkinson.

[0112]Um aspecto adicional da invenção fornece um método de tratamento ou prevenção de um distúrbio mencionado acima (ou seja, selecionado a partir das doenças neurológicas e outras doenças mencionadas acima), que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um aspecto adicional da invenção fornece um método de tratamento ou prevenção de doença de Parkinson, que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um aspecto adicional da invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um aspecto adicional da invenção fornece um método de tratamento ou prevenção de doença de Alzheimer, que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um aspecto adicional da invenção fornece um método de tratamento de doença de Alzheimer, que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um aspecto adicional da invenção fornece um método de tratamento de tuberculose, que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

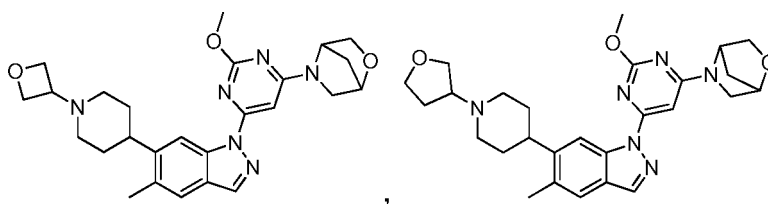
[0113]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS), que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

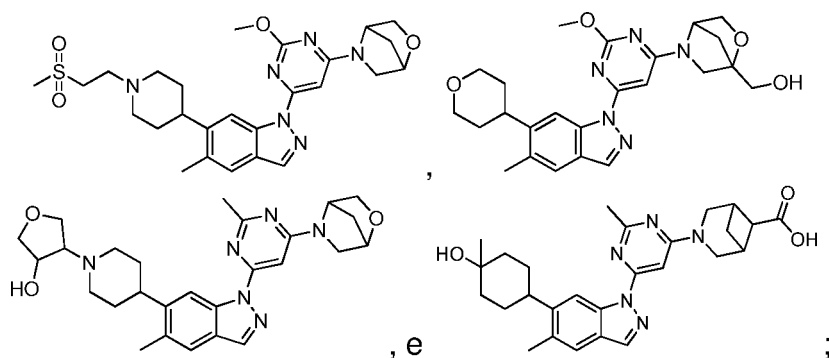
[0114]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS), que compreende administrar a um ser humano que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0115]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0116]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende administrar a um ser humano que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0117]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende administrar a um ser humano que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado a partir de





[0118]ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0119]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende administrar a um ser humano que precisa do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I).

[0120]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende administrar a um ser humano que precisa do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0121]No contexto da presente invenção, o tratamento de doença de Parkinson refere-se ao tratamento de doença de Parkinson esporádica, e/ou doença de Parkinson familiar. Em uma modalidade, o tratamento de doença de Parkinson refere-se ao tratamento de doença de Parkinson familiar. Os pacientes portadores da doença de Parkinson familiar são aqueles que expressam uma ou mais das seguintes mutações de quinase LRRK2: mutação G2019S, mutação N1437H, mutação R1441G, mutação R1441C, mutação R1441H, mutação Y1699C, mutação S1761R ou mutação I2020T. Em outra modalidade, os pacientes portadores de doença de Parkinson familiar expressam outras mutações de codificação (como G2385R) ou polimorfismos de nucleotídeo único não codificadores no locus LRRK2 que estão associados à doença de Parkinson. Em uma modalidade mais específica, a doença de Parkinson familiar inclui pacientes que expressam a mutação G2019S ou Mutação R1441G em quinase LRRK2. Em uma modalidade, o tratamento da doença de Parkinson refere-se ao tratamento da doença de Parkinson familiar inclui

pacientes que expressam quinase LRRK2 portadores de mutação G2019S. Em outra modalidade, os pacientes portadores de doença de Parkinson familiar expressam níveis anormalmente altos de quinase normal LRRK2.

[0122]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende administrar a um ser humano que expressa a mutação G2019S em quinase LRRK2 que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0123]Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de doença de Parkinson, que compreende testar em um ser humano a mutação G2019S em quinase LRRK2 e administrar ao ser humano que expressa a mutação G2019S em quinase LRRK2 que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0124]O tratamento de doença de Parkinson pode ser sintomático ou pode ser modificador de doença. Em uma modalidade, o tratamento de doença de Parkinson refere-se a tratamento sintomático. Em uma modalidade, o tratamento de doença de Parkinson refere-se ao tratamento de modificação de doença.

[0125]Os compostos da presente invenção também podem ser úteis no tratamento de pacientes identificados como suscetíveis à progressão para Parkinsonismo grave por meio de uma ou mais características sutis associadas à progressão da doença, como histórico familiar, déficits de olfato, constipação, defeitos cognitivos, marcha ou indicadores biológicos de progressão da doença obtidos a partir de tecnologias moleculares, bioquímicas, imunológicas ou imageamento. Nesse contexto, o tratamento pode ser sintomático ou modificador de doença.

[0126]No contexto da presente invenção, o tratamento de doença de

Alzheimer refere-se ao tratamento de doença de Alzheimer esporádica e/ou doença de Alzheimer familiar. O tratamento de doença de Alzheimer pode ser sintomático ou pode ser modificador de doença. Em uma modalidade, o tratamento de doença de Alzheimer refere-se a tratamento sintomático.

[0127]No contexto da presente invenção, o tratamento de demência (incluindo demência de corpo de Lewy e demência vascular, demência induzida por HIV), esclerose lateral amiotrófica (ALS), disfunção de memória relacionada à idade, comprometimento cognitivo leve, doença por grãos argirofílicos, doença de Pick, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, demência frontotemporal hereditária e parkinsonismo ligado ao cromossomo 17 (FTDP-17), esclerose múltipla, distúrbios lisosomais (por exemplo, doença de Niemann-Pick Tipo C, doença de Gaucher), doença de Crohn, cânceres (incluindo câncer de tireoide, renal (incluindo papilífero renal), cânceres de mama, pulmão e próstata, leucemias (incluindo leucemia mielogênica aguda (LMA)) e linfomas), artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica autoimune, aplasia pura de hemácias, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), síndrome de Evans, vasculite, doenças de pele bolhosas, diabetes mellitus tipo 1, obesidade, epilepsia, doenças pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, Síndrome de Sjögren, doença de Devic, miopatias inflamatórias, espondilite anquilosante, podem ser sintomáticas ou modificadoras da doença. Em determinadas modalidades, o tratamento desses distúrbios refere-se ao tratamento sintomático.

[0128]A invenção também fornece o uso de inibidores de LRRK2 na produção de células progenitoras neuronais *in vitro* para aplicação terapêutica consequente no tratamento baseado em células de distúrbios do SNC.

[0129]Quando um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo for destinado para uso no tratamento de doença de Parkinson, o mesmo pode ser usado em combinação com medicamentos alegadamente úteis

como tratamentos sintomáticos de doença de Parkinson. Exemplos adequados de outros tais agentes terapêuticos incluem L-dopa, e agonista de dopamina (por exemplo pramipexol, ropinirol).

[0130]Quando um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo for destinado para uso no tratamento de doença de Alzheimer, o mesmo pode ser usado em combinação com medicamentos reivindicados por serem úteis como tratamentos modificadores de doença ou sintomáticos de doença de Alzheimer. Exemplos adequados de tais outros agentes terapêuticos podem ser agentes sintomáticos, por exemplo aqueles conhecidos por modificar a transmissão colinérgica como agonistas do receptor muscarínico M1 ou moduladores alostéricos, antagonistas muscarínicos M2, inibidores da acetilcolinesterase (como tetra-hidroaminoacridina, cloridrato de donepezila rivastigmina e galantamina), agonistas de receptores nicotínicos ou moduladores alostéricos (como agonistas  $\alpha 7$  ou moduladores alostéricos ou agonistas  $\alpha 4\beta 2$  ou moduladores alostéricos), agonistas PPAR (como agonistas PPAR $\gamma$ ), agonistas parciais do receptor 5-HT<sub>4</sub>, antagonistas do receptor 5-HT<sub>6</sub>, por exemplo antagonistas do receptor SB-742457 ou 5HT1A e antagonistas ou moduladores do receptor NMDA, ou agentes de modificação da doença como inibidores  $\beta$  ou  $\gamma$ -secresease, por exemplo, semagacestato, estabilizadores mitocondriais, estabilizadores ou moduladores de microtúbulos de patologia de Tau como inibidores de agregação de Tau (por exemplo, azul de metileno e REMBER™), NSAIDS, por exemplo, tarenflurbil, tramiprosil; ou anticorpos, por exemplo, bapineuzumabe ou solanezumabe; proteoglicanos, por exemplo, tramiprosato.

[0131]Quando um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo for destinado para uso no tratamento de infecções bacterianas, infecções parasitárias ou infecções virais, o mesmo pode ser usado em combinação com medicamentos alegadamente úteis como tratamentos sintomáticos que alvejam

diretamente o agente infeccioso.

[0132]Quando um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo for usado em combinação com outros agentes terapêuticos, o composto pode ser administrado sequencialmente ou simultaneamente por qualquer via conveniente.

[0133]A invenção fornece em um outro aspecto, uma combinação que compreende um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo juntamente com um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[0134]As combinações mencionadas acima podem ser convenientemente apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e, dessa forma, formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação como definido acima juntamente com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável compreendem um aspecto adicional da invenção. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas.

[0135]Quando um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo for usado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra o mesmo estado de doença, a dose de cada composto pode se diferir daquela quando o composto é usado individualmente. As doses adequadas serão prontamente entendidas pelos versados na técnica.

#### D. Composição

[0136]Os compostos da fórmula (I) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser formulados em composições farmacêuticas antes da administração a um indivíduo. De acordo com um aspecto, a invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo invenção e um excipiente farmaceuticamente aceitável. De acordo com outro aspecto, a invenção apresenta

um processo para a preparação de uma composição farmacêutica que compreende misturar um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0137]As composições farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de dose unitária contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por dose unitária. Tal unidade pode conter, por exemplo, 0,1 mg, 0,5 mg ou 1 mg a 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg ou 1 g de um composto da presente invenção, dependendo da doença a ser tratada, da via de administração e da idade, peso e condição do indivíduo, ou composições farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de dose unitária contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por dose unitária. Em outras modalidades, as composições de dosagem unitária são aquelas que contêm uma dose ou subdose diária como descrito no presente documento, ou uma fração adequada da mesma, de um ingrediente ativo. Além disso, tais composições farmacêuticas podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos pelo versado na técnica.

[0138]Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) dependerá de uma série de fatores incluindo, por exemplo, a idade e o peso do receptor destinado, da condição precisa que exige tratamento e da sua gravidade, da natureza da formulação e da via de administração e, por fim, estará a critério do atendente que prescreve a medicação. No entanto, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) para o tratamento de doenças descritas na presente invenção estará geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do receptor por dia e mais geralmente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Dessa forma, para um mamífero adulto de 70 kg, a quantidade real por dia geralmente seria de 70 a 700 mg e esta quantidade pode ser administrada em uma única dose por dia ou em várias subdoses por dia como duas, três, quatro, cinco ou seis doses por dia. Ou a dosagem pode ser realizada de forma

intermitente, como uma vez a cada dois dias, uma vez por semana ou uma vez por mês. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato, etc., pode ser determinada como uma proporção da quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) *per se*. Está previsto que doses similares poderiam ser adequadas para o tratamento das outras doenças mencionadas acima.

[0139]As composições farmacêuticas da invenção podem conter um ou mais dos compostos da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem conter mais de um composto da invenção. Por exemplo, em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem conter dois ou mais compostos da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Além disso, as composições farmacêuticas podem ainda opcionalmente compreender um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos adicionais (APIs).

[0140]Como usado no presente documento, “excipiente farmaceuticamente aceitável” significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável envolvido na forma ou consistência da composição farmacêutica. Cada excipiente pode ser compatível com os outros ingredientes da composição farmacêutica quando misturado de modo que as interações que poderiam reduzir substancialmente a eficácia do composto da invenção quando administradas a um indivíduo e as interações que poderiam resultar em composições farmacêuticas que não são farmaceuticamente aceitáveis sejam evitadas .

[0141]Os compostos da invenção e o excipiente ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem ser formulados em uma forma de dosagem adaptada para administração ao indivíduo pela via de administração desejada. Por exemplo, as formas de dosagem incluem aquelas adaptadas para (1) administração oral (incluindo bucal ou sublingual) como comprimidos, cápsulas, comprimidos,

pílulas, trociscos, pós, xaropes, elixeres, suspensões, soluções, emulsões, sachês e hóstias; (2) administração parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradérmica), como soluções estéreis, suspensões e pós para reconstituição; (3) administração transdérmica como emplastos transdérmicos; (4) administração retal como supositórios; (5) inalação nasal como pós secos, aerossóis, suspensões e soluções; e (6) administração tópica (incluindo bucal, sublingual ou transdérmica) como cremes, pomadas, loções, soluções, pastas, nebulizadores, espumas e géis. Tais composições podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica de Farmácia, por exemplo, associando um composto de Fórmula (I) ao(s) carreador(es) ou excipiente(s).

[0142]As composições farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas como cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas ou cremes comestíveis; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo.

[0143]Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados podem variar dependendo da forma de dosagem específica selecionada. Além disso, excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados podem ser selecionados para uma função específica que os mesmos podem exercer na composição. Por exemplo, determinados excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser selecionados por sua capacidade de facilitar a produção de formas de dosagem uniformes. Determinados excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser selecionados por sua capacidade de facilitar a produção de formas de dosagem estáveis. Determinados excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser selecionados por sua capacidade de facilitar o transporte ou transportar o composto ou os compostos da invenção, uma vez administrados ao indivíduo a partir de um órgão ou uma parte do corpo, para outro órgão ou uma parte do corpo. Determinados

excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser selecionados por sua capacidade de aumentar a adesão do paciente ao tratamento.

[0144]Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem os seguintes tipos de excipientes: diluentes, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, ligantes, agentes de granulação, agentes de revestimento, agentes umectantes, solventes, cossolventes, agentes de suspensão, emulsificantes, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes de mascaramento de sabor, agentes corantes, agentes antiaglutinantes, umectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de viscosidade, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensoativos e agentes de tamponamento. O versado na técnica avaliará que determinados excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem exercer mais de uma função e podem exercer funções alternativas dependendo de quanto excipiente está presente na formulação e quais outros ingredientes estão presentes na formulação.

[0145]Os versados na técnica têm o conhecimento e a habilidade na técnica para permitir que os mesmos selecionem excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados em quantidades apropriadas para uso na invenção. Além disso, há vários recursos que estão disponíveis para o versado na técnica que descrevem excipientes farmacêuticamente aceitáveis e podem ser úteis na escolha de excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados. Exemplos incluem Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), e The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

[0146]As composições farmacêuticas da invenção são preparadas usando técnicas e métodos conhecidos pelos versados na técnica. Alguns métodos comumente usados na técnica são descritos em Remington's Pharmaceutical

Sciences (Mack Publishing Company).

[0147]Em um aspecto, a invenção refere-se a uma forma de dosagem oral sólida como um comprimido ou cápsula que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção e um diluente ou carga. Os diluentes e cargas adequados incluem lactose, sacarose, dextrose, manitol, sorbitol, amido (por exemplo, amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado), celulose e seus derivados (por exemplo, celulose microcristalina), sulfato de cálcio e fosfato de cálcio dibásico . A forma de dosagem sólida oral pode compreender adicionalmente um aglutinante. Os aglutinantes adequados incluem amido (por exemplo, amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado), gelatina, acácia, alginato de sódio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona e celulose e seus derivados (por exemplo, celulose microcristalina). A forma de dosagem sólida oral pode compreender adicionalmente um desintegrador. Os desintegradores adequados incluem crospovidona, glicolato de amido e sódio, croscarmelose, ácido algínico e carboximetilcelulose de sódio. A forma de dosagem sólida oral pode compreender adicionalmente um lubrificante. Os lubrificantes adequados incluem ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio e talco.

[0148]Em determinadas modalidades, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende 0,01 a 1000 mg de um ou mais dentre um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e 0,01 a 5 g de um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0149]Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença neurodegenerativa que compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de doença de Parkinson que compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

#### E. Processo de preparação de compostos

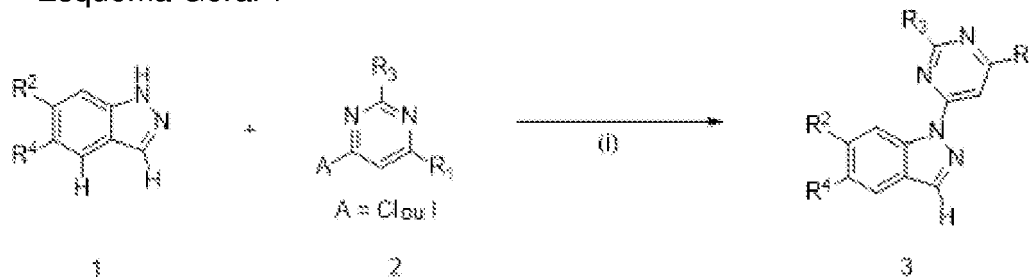
[0150]O processo que será usado na preparação de compostos de fórmula (I) ou sais dos mesmos descritos no presente documento depende dos compostos desejados. Tais fatores como a seleção do substituinte específico e várias localizações possíveis do substituinte específico exercem um papel no caminho a ser seguido na preparação dos compostos específicos desta invenção. Esses fatores são facilmente reconhecidos por um versado na técnica.

[0151]Em geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados por técnicas padrão conhecidas na técnica e por processos conhecidos análogos às mesmas. Métodos gerais para a preparação de compostos da fórmula (I) são apresentados abaixo. Todo o material de partida e reagentes descritos nos esquemas experimentais gerais abaixo estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos por um versado na técnica.

[0152]O versado na técnica entenderá que se um substituinte descrito no presente documento não for compatível com os métodos sintéticos descritos no presente documento, o substituinte pode ser protegido com um grupo de proteção adequado que seja estável nas condições da reação. O grupo protetor pode ser removido em um ponto adequado na sequência de reação para fornecer um intermediário ou composto alvo desejado. Os grupos protetores adequados e os métodos para proteger e desproteger os diferentes substituintes usando esses grupos protetores adequados são bem conhecidos pelos versados na técnica; exemplos dos quais podem ser encontrados em T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Em alguns casos, um substituinte pode ser especificamente selecionado para ser reativo sob as condições de reação usadas. Nestas circunstâncias, as condições da reação

convertem o substituinte selecionado num outro substituinte que é útil como um composto intermediário ou é um substituinte desejado em um composto alvo.

Esquema Geral 1



[0153]O Esquema Geral 1 apresenta uma síntese exemplificativa para preparar o composto 3 que representa os compostos da Fórmula (I). No Esquema 1, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são conforme definido na Fórmula I.

[0154]A Etapa (i) pode ser uma reação de substituição ao reagir o composto 1 com o composto 2 com o uso de uma base adequada, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em um solvente adequado, tal como N, N-dimetilformamida (DMF) sob temperatura adequada, tal como cerca de 100 °C para fornecer o composto 3.

[0155]A Etapa (i) pode ser alternativamente uma reação de acoplamento que usa reagentes adequados, tais como CuI e N,N'-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina na presença de base adequada, tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em um solvente adequado, tal como tolueno a temperatura adequada, tal como condição de refluxo para fornecer o composto 3.

[0156]A Etapa (i) pode ser alternativamente uma reação de acoplamento que usa reagentes adequados, tais como Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> e di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina na presença de base adequada, tal como terc-butóxido de sódio em um solvente adequado, tal como tolueno a temperatura adequada, tal como 100 °C para fornecer o composto 3.

Esquema Geral 2

[0158]O intermediário 5 pode ser obtido na etapa (i) mediante a reação de material de partida 4 com reagentes adequados como DHP na presença de ácidos adequados como TsOH em solventes adequados como DCM sob temperaturas adequadas como 20 °C a 40 °C.

[0159]A Etapa (ii) é uma reação de acoplamento cruzado entre o intermediário 5 e ácido borônico ou ésteres usando catalisadores de paládio adequados como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> na presença de bases adequadas como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em solventes adequados como 1,4-dioxano à temperatura adequadas como 60 °C a 100

°C.

[0160]A Etapa (iii) envolve a reação com reagentes de oxidação adequados como  $\text{H}_2\text{O}_2$  em um solvente adequado como THF sob temperaturas adequadas como  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  para fornecer o intermediário 7.

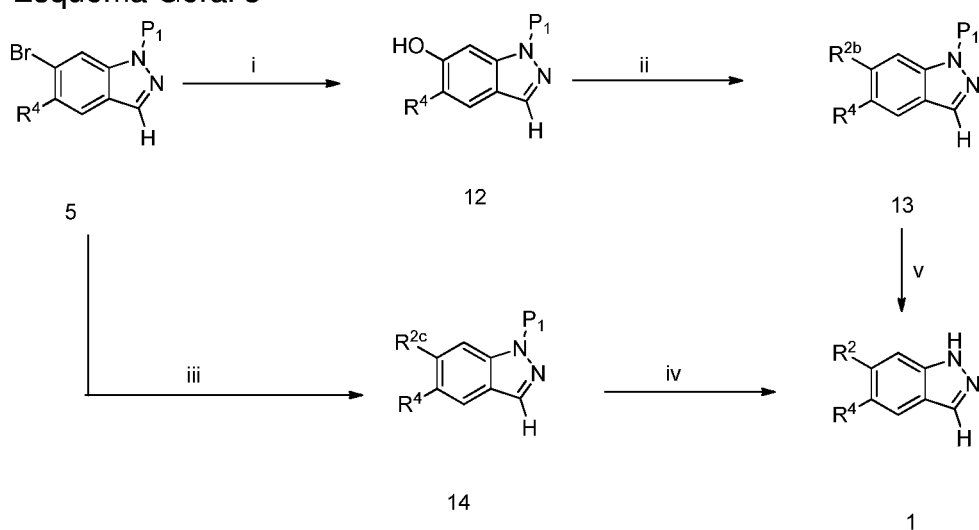
[0161]A Etapa (iv) é uma reação com um reagente de redução como hidrogênio na presença de catalisadores adequados como Pd/C em solventes polares como MeOH a temperaturas adequadas como  $25\text{ }^\circ\text{C}$  a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .

[0162]A Etapa (v) pode ser uma reação de oxidação com oxidantes como DMP em solventes adequados como DCM sob temperaturas adequadas como  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  para render o intermediário 8.

[0163]As Etapas (vi) e (viii) envolvem a reação com um fluidizador, tal como DAST em solventes adequados como DCM sob temperaturas adequadas como  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ .

[0164]As Etapas (viii), (x) e (xi) são reações de desproteção. Tipicamente, o intermediário é reagido com ácidos adequados, tais como HCl em solventes adequados, tais como 1,4-dioxano sob temperaturas adequadas como  $25\text{ }^\circ\text{C}$  a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  para render o intermediário 1.

Esquema Geral 3



[0165]O Esquema Geral 3 apresenta uma síntese exemplificativa para

preparar o intermediário 1, quando  $R^2$  se liga ao anel indazol através de um átomo de oxigênio ou nitrogênio de  $R^2$ .  $R^{2b}$  representa  $R^2$  quando  $R^2$  se liga ao anel indazol através de um átomo de oxigênio de  $R^2$ .  $R^{2c}$  representa  $R^2$  quando  $R^2$  se liga ao anel indazol através do átomo de nitrogênio de  $R^2$ . O grupo protetor,  $P_1$ , pode ser qualquer grupo protetor adequado, por exemplo, tetra-hidro-2H-piran-2-il (THP), (trimetilsilil)etoxi (SEM) ou Acetila (Ac).

[0166]A Etapa (i) é uma reação com reagentes adequados, como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) com o uso de catalisadores adequados, como  $Pd(PPh_3)_4$  na presença de bases adequadas, como KOAc em solventes adequados, como DMF a temperaturas adequadas, como 80 °C a 120 °C, seguido de reação com reagentes adequados, como  $H_2O_2$  na presença de bases adequadas, como NaOH em solventes adequados, como THF a temperaturas adequadas, como 25 °C a 80 °C.

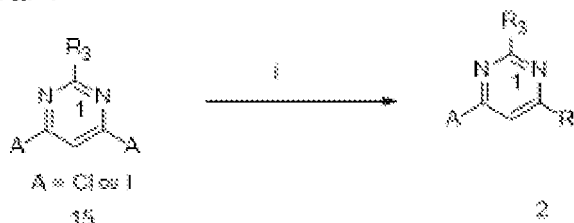
[0167]A Etapa (ii) é uma reação com um reagente de alquilação, como 2-iodopropano na presença de base adequadas, como  $Cs_2CO_3$  solventes adequados, como ACN a temperaturas adequadas, como 25 °C a 100 °C.

[0168]A Etapa (iii) pode ser uma reação de acoplamento de Buchwald com aminas diferentes, como 1-metilpiperazina com o uso de catalisadores de paládio adequados, como  $Pd_2(dba)_3$  na presença de bases adequadas, como  $Cs_2CO_3$  e ligantes, como BINAP, solventes adequados, como PhMe sob temperaturas adequadas, como 80 °C a 130 °C, ou uma reação de acoplamento Ullman com amidas diferentes, como 4-hidroxi-4-metilpiperidin-2-ona com o uso de catalisadores de cobre adequados, como  $Cu(OAc)_2$  na presença de bases adequadas, como LiHMDS e ligantes adequados, como DMEDA (ou na ausência de ligante) solventes adequados, como DCM sob temperaturas adequadas, como 80 °C a 130 °C.

[0169]As Etapas (iv) e (v) são reações de desproteção com ácidos adequados, como HCl em solventes adequados, como 1,4-dioxano sob

temperaturas adequadas, como 25 °C a 40.

#### Esquema Geral 4



[0170]O Esquema Geral 4 apresenta uma síntese exemplificativa para preparar os intermediários 2.

[0171]A Etapa (i) pode ser uma reação com aminas diferentes com o uso de bases adequadas, como solventes adequados TEA, como EtOH sob temperaturas adequadas, como 25 °C a 100 °C para fornecer o intermediário 2.

#### EXEMPLOS

##### Procedimentos Experimentais Gerais

[0172]A seguintes descrições e exemplos ilustram a invenção. Esses exemplos não se destinam a limitar o escopo da presente invenção, mas em vez disso fornecem orientação ao químico versado para preparar e usar os compostos, composições e métodos da presente invenção. Embora modalidades particulares da presente invenção sejam descritas, o químico versado irá observar que várias alterações e modificações podem ser realizadas sem que se afaste do espírito e escopo da invenção.

[0173]Os nomes dos compostos químicos descritos no presente pedido foram geralmente criados a partir de *ChemDraw Ultra* (ChambridgeSoft) e/ou geralmente seguem o princípio da nomenclatura IUPAC.

[0174]O aquecimento de misturas de reação com irradiações de micro-ondas foi realizado em um Smith Creator (adquirido junto à Personal Chemistry, Forboro/MA, agora propriedade da Biotage), um Emrys Optimizer (adquirido junto à Personal Chemistry) ou um micro-ondas Explorer (fornecido pela CEM Discover, Matthews/NC).

[0175]As técnicas convencionais podem ser usadas no presente documento para o desenvolvimento de reações e purificação dos produtos dos Exemplos.

[0176]As referências nos Exemplos abaixo que se referem à secagem de camadas ou fases podem se referir à secagem da solução em sulfato de magnésio ou sulfato de sódio e filtragem do agente de secagem de acordo com as técnicas convencionais. Os produtos geralmente podem ser obtidos removendo-se o solvente por evaporação sob pressão reduzida.

[0177]A purificação dos compostos nos exemplos pode ser realizada por métodos convencionais, tal como cromatografia e/ou recristalização com o uso de solventes adequados. Os métodos cromatográficos são conhecidos pela pessoa versada e incluem por exemplo, cromatografia em coluna, cromatografia flash, HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho) e MDAP (autopreparação direcionada por massa, também chamada de purificação LCMS direcionada por massa). MDAP é descrita, por exemplo, em W. Goetzinger *et al*, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2004, 238, 153 a 162.

[0178]Placas de camada fina de Gel de Sílica Analtech GF e Gel de Sílica E. Merck 60 F-254 foram usadas para cromatografia em camada fina. Tanto a cromatografia flash como a cromatografia por gravidade foram realizadas em gel de sílica E. Merck Kieselgel 60 (230 a 400 mesh). HPLC Preparativa foi realizada com o uso de um Sistema Preparativo Gilson com o uso de uma coluna de fase reversa Luna 5u C18(2) 100A eluindo com um gradiente de 10 a 80 (0,1% de FA em acetonitrila/0,1% de FA aquoso) ou um gradiente de 10 a 80 (acetonitrila/água). O sistema CombiFlash usado para purificação neste pedido foi adquirido junto à Isco, Inc. A purificação CombiFlash foi realizada com o uso de uma coluna de SiO<sub>2</sub> pré-embalada, um detector com comprimento de onda UV a 254 nm e solventes misturados.

[0179]Os termos “CombiFlash”, “Biotage®”, “Biotage 75” e “Biotage SP4®”

quando usados no presente documento se referem a sistemas de purificação automatizados comercialmente disponíveis com o uso de cartuchos de gel de sílica pré-embalados.

[0180]Os compostos finais foram caracterizados com LCMS (condições mencionadas abaixo) ou RMN. Os espectros RMN de  $^1\text{H}$  ou RMN de  $^{19}\text{F}$  foram registrados usando um espectrômetro Bruker Avance de 400 MHz.  $\text{CDCl}_3$  é clorofórmio deutérico,  $\text{DMSO}-d_6$  é dimetil sulfóxido hexadeutérico, e  $\text{CD}_3\text{OD}$  é metanol tetradeutérico. Os deslocamentos químicos são relatados em partes por milhão (ppm) decrescentemente a partir de tetrametilsilano de padrão interno (TMS) ou o solvente de RMN. As abreviações de dados de RMN são as seguintes: s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipeto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, app = aparente, br = largo.  $J$  indica a constante de acoplamento de NMR medida em Hertz.

[0181]Todas as temperaturas são relatadas em graus Celsius. Todas as outras abreviações são conforme descrito em ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

[0182]A estereoquímica absoluta pode ser determinada por métodos conhecidos por um versado na técnica, por exemplo, raio-X ou Dicroísmo Circular Vibracional (VCD).

[0183]Quando um enantiômero ou um diastereoisômero for descrito e a estereoquímica absoluta de um centro quiral for desconhecida, o uso de “\*” no centro quiral indica que a estereoquímica absoluta do centro quiral é desconhecida, ou seja, o composto como desenhado pode ser um único enantiômero R ou um único enantiômero S. Quando a estereoquímica absoluta em um centro quiral de um enantiômero ou um diastereoisômero for conhecida, um símbolo triangular\*\* em negrito (**▴**) ou um símbolo triangular\*\* hachurado (**▴**) for usado conforme for adequado, sem o uso de “\*” no centro quiral.

[0184]Quando um isômero geométrico ou cis-trans for descrito e a configuração absoluta do isômero não for conhecida, o uso de “\*” em um dos átomos relevantes para o isomerismo geométrico ou cis-trans denota que a configuração absoluta em ou em torno desse átomo não é conhecido, ou seja, o composto como desenhado pode ser um único isômero cis ou um único enantiômero trans.

[0185]Nos procedimentos a seguir, após cada material de partida, uma referência a um intermediário é tipicamente fornecida. Essa é fornecida meramente para auxiliar o químico competente. O material de partida pode não ter sido necessariamente preparado a partir do lote mencionado.

[0186]Condições de LCMS:

[0187]1) Método ácido:

[0188]a. Instrumentos: HPLC: Waters UPC2 e MS: Qda

[0189]Fase móvel: água contendo 0,1 % de FA / 0,1% de MeCN

[0190]Coluna: ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> 1,7 µm 2,1 x 50 mm e 1,7 µm 2,1 x 100 mm

[0191]Detecção: MS e detector de matriz de fotodiodos (PDA)

[0192]b. Instrumentos: HPLC: Shimadzu e MS: 2020

[0193]Fase móvel: água contendo 0,1% de FA/0,1% de MeCN

[0194]Coluna: Sunfire C<sub>18</sub> 5 µm 50 x 4,6 mm e Sunfire C<sub>18</sub> 5 µm 150 x 4,6 mm

[0195]Detecção: MS e detector de matriz de fotodiodos (PDA)

2) Condições básicas:

Instrumentos: HPLC: Agilent 1260 e MS: 6120

Fase móvel: 0,1% de NH<sub>4</sub>OH em H<sub>2</sub>O/0,1% de NH<sub>4</sub>OH em ACN

Coluna: Xbridge C<sub>18</sub> 5 µm 50 x 4,6 mm e Xbridge C<sub>18</sub> 5 µm 150 x 4,6 mm

[0196]Detecção: MS e detector de matriz de fotodiodos (DDA)

Condições de HPLC-Prep

Instrumento: Waters instrument

Coluna: Coluna Xbridge Prep C<sub>18</sub> OBD (10 µm, 19 x 250 mm) ,Xbrige prep C<sub>18</sub> 10 µm OBD TM 19 x 150 mm, Sunfire Prep C<sub>18</sub> 10 x 25 0mm 5 µm, XBRIDGE Prep C<sub>18</sub> 10 x 150 mm 5 µm,etc

Método ácido:

Fase móvel: água contendo 0,1% de TFA/acetonitrila.

Método básico:

Fase móvel: água contendo 0,1% de NH<sub>4</sub>OH/acetonitrila.

HPLC prep. quiral:

[0197]Thar SFC Prep 80 (TharSFC ABPR1, TharSFC SFC Prep 80 CO<sub>2</sub> Pump, TharSFC Co-Solvent Pump, TharSFC Cooling Heat Exchanger and Circulating Bath, TharSFC Mass Flow Meter, TharSFC Static Mixer, TharSFC Injection Module, Gilson UV Detector, TharSFC Fraction Collection Module).

Análise por HPLC quiral:

[0198]Instrumento: Thar SFC Prep 80 (TharSFC ABPR1, TharSFC SFC Prep 80 CO<sub>2</sub> Pump, TharSFC Co-Solvent Pump, TharSFC Cooling Heat Exchanger and Circulating Bath, TharSFC Mass Flow Meter, TharSFC Static Mixer, TharSFC Injection Module, Gilson UV Detector, TharSFC Fraction Collection Module

[0199]Coluna e fase móvel: são descritos nos exemplos abaixo.

Abreviações e Fontes de Recursos

[0200]As seguintes abreviações e recursos são usados no presente documento abaixo:

Ac - acetila

MeCN-acetonitrila

Atm - atmosfera

Aq. – aquoso

BINAP–2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila

Boc -- *terc*-butiloxicarbonila

Dicarbonato de Boc<sub>2</sub>O – di-*terc*-butila

Bn – benzila

t-Bu – *terc*-butila

conc. – concentrado

DAST- trifluoreto de N,N-dietilaminoenxofre

DCE- 1,2-dicloroetano

DCM – diclorometano

DEA- dietanolamina

DMEDA – N,N'-Dimetiletilenodiamina

Dess-Martin – 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona

DHP – 3,4-di-hidro-2*H*-piran

DIBAL-H – hidreto de di-isobutilalumínio

DIEA – N,N-diisopropiletilamina

DIPEA – N, N-diisopropiletilamina

DMA – N, N-dimetilacetamida

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DMEDA—N,N'-dimetiletilenodiamina

DMF – N, N-dimetilformamida

DMP – periodinano de Dess–Martin

DMSO – sulfóxido de dimetila

DPPF – 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno

EA – acetato de etila

EDC – cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EDCI– 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetilpropan-1-amina

EtOH/EtOH – etanol

Et<sub>2</sub>O – éter dietílico

EtOAc – acetato de etila

Et<sub>3</sub>N – trietilamina

FA – ácido fórmico

HEP- heptano

Hex - hexano

HOAc—ácido acético

HATU – hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil

urânio

HOBT – hidróxi benzotriazol

IPA – álcool isopropílico

<sup>i</sup>PrOH/iPrOH – álcool isopropílico

m-CPBA – ácido meta-cloroperoxibenzoico

MOMCl— éter de monoclorodimetila

Me - metila

MeOH - metanol

MsCl – cloreto de metanossulfonila

NaHMDS— bis(trimetilsilil)amida de sódio

NIS – *N*-iodosuccinimida

NMP – 1-metil-2-pirrolidona

NMO – 4-óxido de 4-metilmorfolina

PE – éter de petróleo

PMB – p-metóxi benzila

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> – Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> – complexo dicloreto de 1,1'-

Bis(difenilfosfino)ferrocenepaládio(II) diclorometano

Ph<sub>3</sub>P – trifenilfosfina

PhNTf<sub>2</sub>— N,N-bis-(Trifluorometanossulfonil)anilina

PPTS –p-toluenossulfonato de piridínio

PTSA – ácido p-toluenossulfônico

rt /RT– temperatura ambiente

Rt –tempo de retenção

sat. – saturado

SEM-Cl – cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila

SFC – Cromatografia de Fluido Supercrítico

TBAI – Iodeto de tetrabutyl amônio

TBDPSCI — *terc*-Butil(cloro)difenilsilano

TEA – trietilamina

TFA – ácido trifluoroacético

TFAA – anidrido trifluoroacético

THF – tetra-hidrofurano

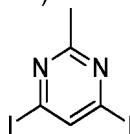
TLC – cromatografia de camada fina

TsCl- cloreto de 4-toluenossulfonila

TsOH– ácido p-toluenossulfônico

Descrição 1

4,6-Di-iodo-2-metilpirimidina (D1)



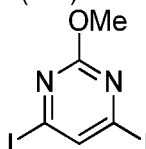
[0201]A uma solução de NaI (11,9 g, 79,7 mmol) em HI (55%, 50 ml) adicionou-se 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (10,0 g, 61,3 mmol) em porções. A suspensão resultante foi aquecida a 40 °C e agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada e filtrada. O sólido foi lavado com água e, então triturado com metanol (50 ml). A mistura foi filtrada para resultar no composto do título (9,0 g, rendimento de 42%) como sólido branco.

[0202]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).

[0203]LCMS: [fase móvel: 5 a 95% de acetonitrila em 2,5 min),  $R_t = 1,59$  min, MS Calcd: 346; MS Encontrada: 347  $[M + H]^+$ .

### Descrição 2

4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (D2)



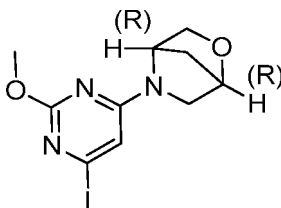
[0204]A uma solução de NaI (5,5 g, 36,3 mmol) em HI (55% em água, 30 ml) adicionou-se 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (5 g, 27,9 mmol). A mistura foi aquecida a 40 °C e agitada durante 14 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em água gelada (50 ml). O filtrado foi lavado com água gelada três vezes para resultar no produto como um sólido branco (3,2 g, rendimento de 32%).

[0205]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de TFA) e 20% de ACN (0,1% de TFA) a 20% de água (0,1% de TFA) e 80% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: pureza de 100%,  $R_t = 4,72$  min; MS Calcd.: 362, MS Encontrada: 363  $[M + H]^+$ .

### Descrição 3

(1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

(D3)



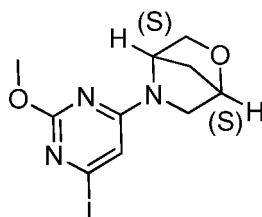
[0206]Dissolveu-se 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (822 mg, 2,27 mmol) e DIEA (1,2 ml) em uma mistura de THF (5 ml) e EtOH (5 ml), então adicionou-se cloridrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (280 mg, 2,07 mmol) à rt e a mistura de reação foi agitada à rt por 2 dias, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (eluída com PE/EtOAc = 3/1) para resultar no produto desejado como um sólido branco (680 mg, rendimento de 90%).

[0207]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de TFA) e 20% de ACN (0,1% de TFA) a 20% de água (0,1% de TFA) e 80% de ACN (0,1% de TFA) em 2 min]: Rt = 0,41 min; MS Calcd.:333, MS Encontrada: 334 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 4

(1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

(D4)

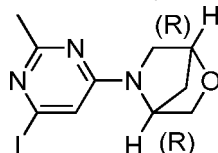


[0208]Dissolveu-se 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (822 mg, 2,27 mmol) e DIEA (1,2 ml) em uma mistura de THF (5 ml) e EtOH (5 ml), então adicionou-se cloridrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (280 mg, 2,07 mmol) e a reação foi agitada à rt por 2 dias. A solução de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluído com PE/EtOAc = 3/1) para resultar no produto como sólido branco (610 mg, rendimento de 81%).

[0209]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de TFA) e 20% de ACN (0,1% de TFA) a 20% de água (0,1% de TFA) e 80% de ACN (0,1% de TFA) em 2 min]: Rt = 0,41 min; MS Calcd.:333, MS Encontrada: 334 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 5

(1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D5)



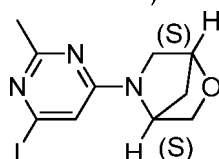
[0210]A uma solução de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (1,0 g, 2,9 mmol) e cloridrato de (1R,4R)-2-oxa-5- azabicyclo[2.2.1]heptano (392 mg, 2,9 mmol) em THF (30 ml) e EtOH (30 ml) à temperatura ambiente adicionou-se DIPEA (1,45 ml, 8,7 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas. A remoção de

solventes e a purificação por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/PE = 1/5) resultou no produto desejado como óleo amarelo (557 mg, rendimento: 60).

[0211]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,35 min; MS Calcd: 317, MS Encontrada: 318 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 6

(1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D6)

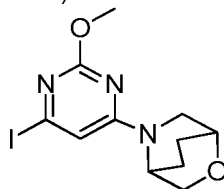


[0212]A uma solução de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (1,0 g, 2,9 mmol) e cloridrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (392 mg, 2,9 mmol) em THF (30 ml) EtOH (30 ml) à temperatura ambiente adicionou-se DIPEA (1,45 ml, 8,7 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas. A remoção de solventes e purificação (EtOAc/PE = 1/5) através de cromatografia em gel de sílica resultou no composto do título como óleo branco (540 mg, rendimento: 58,7%).

[0213]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,31 min; MS Calcd: 317,0, MS Encontrada: 318,0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 7

5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano (D7)



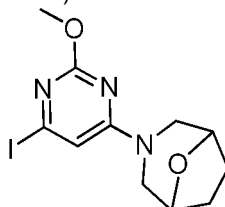
[0214]Uma solução de 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (72 mg, 0,2 mmol), oxalato de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano (70 mg, 0,34 mmol) e TEA (101 mg, 1,0 mmol) em i-PrOH (6 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. A mistura foi diluída com água (30 ml) extraída com EtOAc (30 ml x 2). A fase orgânica

combinada foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, o filtrado foi por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para resultar no composto do título (65 mg, 94%) como óleo incolor.

[0215]LC-MS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc+ 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min. 10-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 2,053 min; MS Calcd.:347, MS Encontrada: 348 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 8

3-(6-Iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (D8)

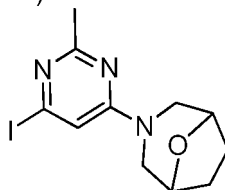


[0216]A uma suspensão de 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (200 mg, 0,550 mmol) e cloridrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (99 mg, 0,66 mmol) em i-PrOH (5 ml) adicionou-se TEA (171 mg, 1,69 mmol). A mistura resultante foi agitada a 70 °C por 2 h. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna (PE:EtOAc = 5:1) para resultar no composto do título (160 mg, rendimento de 84%) como um óleo incolor.

[0217]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,55 (s, 1H), 4,43 (br 2H), 4,12-3,61 (m, 5H), 3,18-3,14 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

#### Descrição 9

3-(6-Iodo-2-metilpirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (D9)



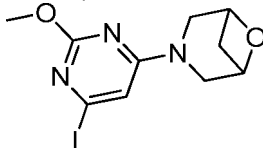
[0218]A uma suspensão de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (200 mg, 0,580 mmol) e cloridrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (105 mg, 0,702 mmol) em i-

PrOH (5 ml) adicionou-se TEA (171 mg, 1.69 mmol). A mistura resultante foi agitada a 70 °C por 2 h. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna (PE:EtOAc = 6:1) para resultar no composto do título (180 mg, rendimento de 94%) como um sólido branco.

[0219]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (s, 1H), 4,44 (br 2H), 3,87 (br 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H).

#### Descrição 10

3-(6-Iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (D10)

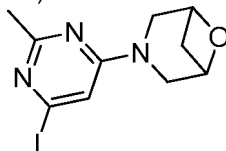


[0220]A uma solução de 4,6-di-iodo-2-metoxi-pirimidina (200 mg, 0,554 mmol) em EtOH (5 ml) adicionou-se 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano 4-metilbenzenossulfonato (150 mg, 0,554 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 ml). A mistura resultante foi refluxada por 2 h. A mistura foi resfriada à rt e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE: acetato de etila = 3: 1) para resultar no composto do título (145 mg, rendimento de 78%) como um sólido branco.

[0221]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,62 (s, 1H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 4H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 1H).

#### Descrição 11

3-(6-Iodo-2-metilpirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (D11)



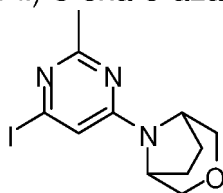
[0222]A uma solução de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano 4-metilbenzenossulfonato (250 mg, 0,922 mmol) em EtOH (5 ml) adicionou-se 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (383 mg, 1,11 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5 ml). A mistura resultante foi refluxada por 3 h. A mistura foi resfriada à rt e concentrada. O resíduo foi purificado

por cromatografia em coluna (PE:acetato de etila = 5:1) para resultar no composto do título (230 mg, rendimento de 79%) como óleo incolor.

[0223]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76 (s, 1H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,91-1,88 (m, 1H).

#### Descrição 12

8-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (D12)



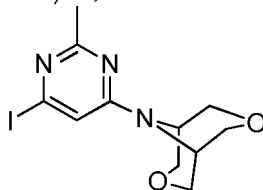
[0224]A uma suspensão de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (0,5 g, 1,45 mmol) e cloridrato de 1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona (216 mg, 1,45 mmol) em EtOH/THF(8 ml/8 ml) adicionou-se DIPEA (561 mg, 4,35 mmol). A mistura foi agitada à rt por 2 dias.

[0225]A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM:MeOH = 20:1) para resultar no composto do título como um sólido amarelo (280 mg, rendimento: 58%).

[0226]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2 min]: Rt = 1,01 min; MS Calcd: 331 MS Encontrada: 332  $[\text{M} + \text{H}]^+$

#### Descrição 13

9-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (D13)



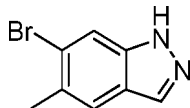
[0227]Uma mistura de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (260 mg, 0,75 mmol), 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (88 mg, 0,68 mmol) e TEA (206 mg, 2,04 mmol) em

DMSO (5 ml) foi agitada a 60 °C por 6 horas. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (20 ml) e extraída com EtOAc (20 ml x 3). Os extratos foram combinados e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 2/1) para resultar no composto do título (110 mg, 47%) como um sólido branco.

[0228]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,72 (s, 1H), 4,79 (br 1H), 4,13-3,88 (m, 8H), 3,64 (br 1H), 2,46 (s, 3H).

#### Descrição 14

##### 6-Bromo-5-metil-1H-indazol (D14)

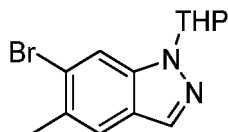


[0229]A uma solução de 5-bromo-2,4-dimetilanilina (15,0 g, 75,0 mmol) em clorofórmio (150 ml) adicionou-se Ac<sub>2</sub>O (15,0, 150 mmol) sob banho de gelo. KOAc (8,00 g, 82,5 mmol), 18-coroa-6 (10,0 g, 37,5 mmol) e nitrito isoamílico (26,3 g, 225 mmol) foram adicionados. A mistura foi refluxada por 36 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (500 ml). A solução orgânica foi lavada com água (100 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi dissolvido em THF (100 ml) e adicionou-se NaOH (4 M, 40,0 ml, 160 mmol). A mistura foi agitada à rt por 1 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi particionado entre EtOAc (400 ml) e água (200 ml). a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE: EtOAc de 10:1 a 5:1) para resultar no composto do título (5.1 g, rendimento de 32%) como um sólido laranja.

[0230]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (br, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

#### Descrição 15

##### 6-Bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D15)



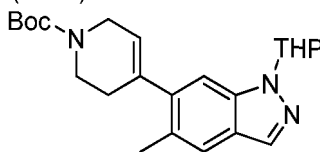
[0231]A uma solução de 6-bromo-5-metil-1H-indazol (5,10 g, 24,2 mmol) em DCM seco (120 ml) adicionou-se DHP (4,10 g, 48,4 mmol), TsOH (0,800 g, 4,80 mmol) e  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  (5,0 g) à rt. A mistura de reação foi aquecida a 35 °C e agitada por uma hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10%, 100 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE: EtOAc de 50:1 a 20:1) para resultar no composto do título (6,0 g, rendimento de 84%) como um sólido laranja.

[0232]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,63 (dd,  $J = 9,6, 3,0$  Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 3H).

[0233]LCMS: [fase móvel: 5 a 95% de ACN),  $R_t = 2,19$  min em 3 min; MS Calcd: 294; MS Encontrada: 295  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 16

4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butila (D16)



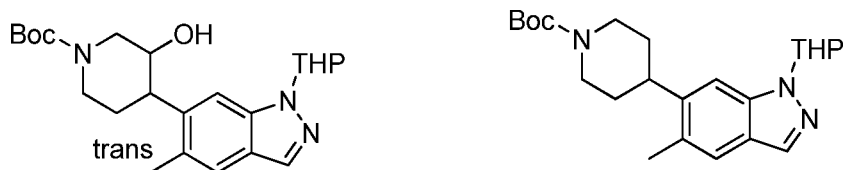
[0234]A uma suspensão de 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (5.50 g, 18.6 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butila (6,90 g, 22,3 mmol) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,90 g, 46,5 mmol) em dioxano (150 ml) e água (130 ml) adicionou-se  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (658 mg, 0,900 mmol). A mistura foi desgaseificada com  $\text{N}_2$  3 vezes e, então agitada a 80 °C de um dia para o outro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi particionado entre EtOAc (300 ml) e água (200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas. O

produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 10:1) para resultar no composto do título (7,3 g, rendimento de 99%) como um sólido marrom claro.

[0235]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,67 (dd,  $J = 9,6, 2,8$  Hz, 1H), 5,63 (br 1H), 4,07-4,01 (m, 3H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Descrições 17 e 18

*trans*-3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D17 e D18)



[0236]A uma solução de 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (6,00 g, 15.1 mmol) em THF seco (120 ml) adicionou-se a solução de  $\text{BH}_3$ -THF (1 M, 151 ml, 151 mmol) sob  $\text{N}_2$  e a temperatura interna foi mantida abaixo de 10 °C. A mistura foi aquecida à rt e agitada de um dia para o outro. Após a mistura de reação ter sido resfriada a 0 °C, adicionou-se NaOH (aq, 2 M, 22,7 ml, 45,3 mmol) cuidadosamente e a temperatura interna foi mantida abaixo de 10 °C. Então, adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%, 20,0 ml, 151 mmol) por gotejamento e a temperatura interna foi mantida abaixo de 10 °C. A mistura foi agitada a 40 °C por uma hora. O solvente foi evaporado e EtOAc (50 ml  $\times$  2) foi adicionado. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE: EtOAc de 5:1 a 2:1) para resultar no composto do título 3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2,0 g de pureza e 3,45 g com 80% de pureza) como um sólido branco.

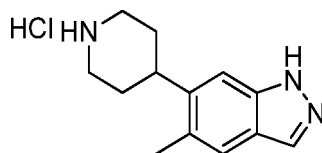
[0237]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,68-5,65 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,22 (br 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,94-1,62 (m, 6H), 1,51 (s, 9H).

[0238]A uma solução de 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1- carboxilato de *terc*-butila (2H) (33,0 g, 83.0 mmol) em THF seco (300 ml) adicionou-se  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1 M, 332 ml, 332 mmol) a 10 °C. A mistura foi gradualmente aquecida à rt e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e adicionou-se NaOH (aq, 2 M, 125 ml, 249 mmol) cuidadosamente.  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%, 87 ml, 830 mmol) foi seguido. A temperatura foi mantida abaixo de 10 °C durante a adição de NaOH e  $\text{H}_2\text{O}_2$ . A mistura foi agitada por uma hora à rt.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (10%, 100 ml) foi adicionado à mistura de reação e agitado por 20 min. A camada orgânica foi separada e a parte aquosa foi extraída com EtOAc (100 ml  $\times$  2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE: EtOAc de 3:1 a 1:1) para resultar em 3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila como produto principal (D17) (23 g, rendimento de 67%) como um sólido branco e 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila como produto menor (D18) (6,7 g, rendimento de 20%) como um sólido marrom claro.

[0239]D17: RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,68 (dd,  $J = 9,6$  Hz, 2,7 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 5H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 19

Cloridrato de 5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (D19)

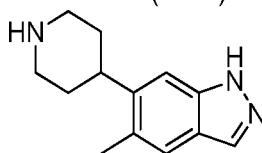


[0240] 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,0 g, 2.5 mmol) foi dissolvido em HCl/MeOH (5 mol/l, 10 ml). Então, a mistura foi agitada por 6 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (820 mg, rendimento >100%) como um sólido amarelo claro usado para a próxima etapa sem purificação.

[0241] LC-MS: 5 a 95% de ACN, Rt = 1,13 min, MS Calcd.: 215, MS Encontrada: 216 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 20

5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (D20)

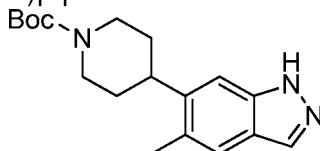


[0242] HCl/MeOH (5M, 200 ml) foi adicionado a uma solução de 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (55,4 g, 138,8 mmol) em MeOH (150 ml). A reação foi agitada à rt de um dia para o outro. A solução foi concentrada e, então Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. E NaOH aq. foram adicionados até pH > 12. A mistura foi filtrada e o sólido foi seco para resultar no produto como um sólido branco. (29,3 g, rendimento de = 98%)

[0243] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,85 min; MS Calcd.: 215, MS Encontrada: 216 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 21

4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (D21)

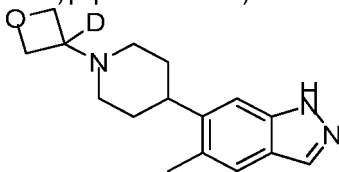


[0244]A uma solução de cloridrato de 5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (600 mg, 2,39 mmol) em CH<sub>3</sub>OH (10 ml) e H<sub>2</sub>O (2 ml) adicionou-se KOH (268 mg, 4,78 mmol) e (Boc)<sub>2</sub>O (781 mg, 3,58 mmol) sob banho de gelo. A mistura de reação foi agitada à rt por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e extraída com EtOAc (50 ml×3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc de 10:1 a 4:1) para resultar no composto do título (353 mg, rendimento de 47%) como um óleo amarelo.

[0245]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,15 (br 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,34 (br 2H), 2,95-2,81 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 22

6-(1-(3-deutero-oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (D22)

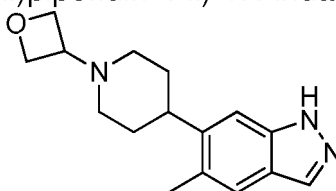


[0246]NaBD<sub>3</sub>CN (472 mg, 7.17 mmol) foi adicionado a uma mistura de 5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (800 mg, 3.72 mmol), oxetan-3-ona (672 mg, 9,33 mmol), AcOH (80 mg) e peneiras moleculares 4Å (672 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (16 ml/4 ml) sob Ar a 0 °C. a reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> aq. (2 x 50 ml) e salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 50:1 a 15:1, 20 g de gel de sílica) para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (710 mg, rendimento: 70%).

[0247]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,87 min; MS Calcd: 272, MS Encontrada: 273 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 23

## 5-Metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (D23)



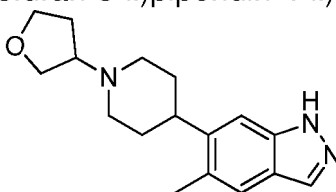
[0248]A uma solução de cloridrato de 5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (820 mg de produto bruto, 2,50 mmol) em DCE (15 ml) adicionou-se oxetan-3-ona (1,80 g, 25,0 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 40 min. Então, a mistura foi resfriada sob banho de gelo e  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (473 mg, 7.50 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 h. Então, a mistura de reação foi despejada em solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10%, 100 ml) e agitada por 15 min. Então, a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml  $\times$  3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM: MeOH = 40:1) para proporcionar o composto do título (473 mg, rendimento de 70%) como um sólido branco

[0249]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,11 (br 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,72-4,69 (m, 4H), 3,61-3,52 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 4H).

[0250]LC-MS [fase móvel: 5 a 95% de acetonitrila em 2,5 min],  $R_t$  = 1,37 min; MS Calcd: 271; MS Encontrada: 272  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Descrição 24

## 5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (D24)



[0251]A uma mistura agitada de 5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (900 mg,

4,18 mmol), di-hidrofuran-3(2H)-ona (900 mg, 10,45 mmol), peneiras moleculares 4Å (747 mg) em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 ml/36 ml) a 0 °C foram adicionados AcOH (88 mg, 1,463 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (525 mg, 8,36 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 ml), seca, filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: PE:EtOAc = 1:1, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) proporcionando o produto desejado como um sólido branco (1,125 g, rendimento: 94%,).

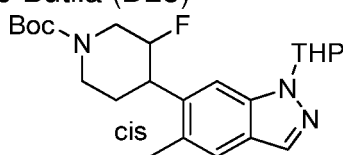
[0252]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,29 min; MS Calcd: 285; MS Encontrada: 286 [M + H]<sup>+</sup>.

[0253]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (br 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,93 (brs, 1H), 2,83-2,81 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 5H).

#### Descrição 25

(cis)-3-fluoro-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)

piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (D25)



[0254]A uma solução de (trans)-3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (24,5 g, 59,0 mmol) em DCM seco (200 ml) adicionou-se DAST (38,0 g, 236 mmol) sob N<sub>2</sub> a -65 °C. A mistura foi gradualmente aquecida à rt e agitada por 2 h. A mistura de reação foi cuidadosamente despejada em solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%, 300 ml) e agitada por 20 min. A camada orgânica foi separada e a solução aquosa foi extraída com DCM (250 ml × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,

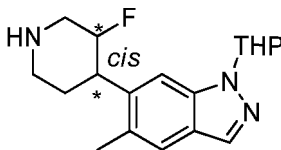
secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 10:1) para resultar no composto do título (11.8 g, rendimento de 48%) como um sólido branco.

[0255]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 4,80-4,59 (m, 2H), 4,21 (br 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 5H), 1,52 (s, 9H).

[0256]LCMS: 5 a 95% de ACN, Rt = 2,25 min em 3 min; MS Calcd: 417; MS Encontrada: 418 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 26

((*cis*)-6-(3-Fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol (D26)

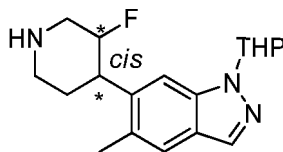


[0257]A uma solução de carboxilato de (*cis*)-terc-butil 3-fluoro-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il) piperidina-1 (1,60 g, 3.84 mmol) em CH<sub>3</sub>OH (10 ml) adicionou-se HCl/CH<sub>3</sub>OH (5 M, 20 ml). A mistura foi agitada a 0 °C por 1 h. A mistura de reação foi despejada em solução de NaHCO<sub>3</sub> sat. (200 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (50 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por coluna C18 (5% a 60% de ACN em água) para resultar no composto do título (600 mg, rendimento de 49%) como um óleo amarelo.

[0258]LCMS [fase móvel: 5 a 95% de acetonitrila em 2,5 min]: Rt = 1,46 min; MS Calcd: 317; MS Encontrada: 318 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 27

Cloridrato de (*cis*)-6-(3-Fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol (D27)

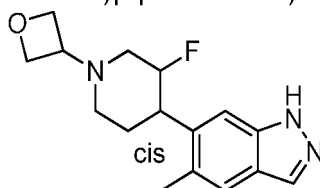


[0259] Uma mistura de (*cis*)-3-fluoro-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,50 g, 6,00 mmol) em HCl/dioxano (6 mol/l, 40 ml) foi agitada à rt por 6 h. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e filtrada. O sólido foi lavado com 1,4-dioxano frio (5 ml) para obter o composto do título (1,4 g, rendimento de 100%) como um sólido branco que foi usado para a próxima etapa diretamente.

[0260] LC-MS: 5 a 95% de ACN,  $R_t$  = 1,73 min; MS Calcd.: 233, MS Encontrada: 234  $[M + H]^+$ .

#### Descrição 28

(*cis*)-6-(3-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol (D28)



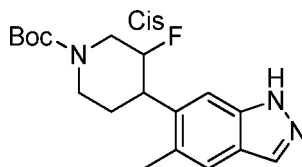
[0261] A uma solução de cloridrato de (*cis*)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol (1,40 g, 6,00 mmol) e oxetan-3-ona (2,16 g, 30,0 mmol) em metanol (5 ml) e 1,2-dicloroetano (50 ml) adicionou-se  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,13 g, 18,0 mmol). Então, a mistura foi agitada à rt por 3 h. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml) e extraída com diclorometano (100 ml  $\times$  3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 30:1) para resultar no composto do título (1,0 g, rendimento de 57.6%) como um sólido branco.

[0262] LC-MS: 5% a 95% de ACN,  $R_t$  = 1,85 min; MS Calcd.: 289, MS Encontrada: 290  $[M + H]^+$ .

#### Descrição 29

(*cis*)-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-Butila

(D29)



[0263]A uma mistura de (*cis*)-3-fluoro-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (6,50 g, 15,6 mmol) em MeOH (80 ml) adicionou-se HCl/MeOH (8 mol/l, 40 ml). A mistura foi agitada à rt por 3 h. A mistura de reação foi concentrada para resultar no composto bruto do título (6.0 g) como óleo amarelo que foi usado para a próxima etapa diretamente.

[0264]A uma solução de cloridrato de (*cis*)-6-(3-fluoro-piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol (6,0 g, produto bruto) em CH<sub>3</sub>OH (80 ml) adicionou-se solução de KOH (2,60 g, 46,4 mmol, em 40 ml de H<sub>2</sub>O e (Boc)<sub>2</sub>O (4,08 g, 18,7 mmol) sob banho de gelo. A mistura de reação foi agitada à rt de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com água (40 ml) e extraída com EtOAc (200 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc de 10:1 a 5:1) para resultar no composto do título (4,7 g) como um óleo amarelo.

[0265]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,79-4,56 (m, 2H), 4,29-4,16 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,93-1,62 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Descrições 30 e 31

(*cis*)-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (Pico 1 e Pico 2)

[0266](*cis*)-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila (4,70 g, 14,1 mmol, 85% de pureza por RMN de <sup>1</sup>H) foi separado por HPLC prep. Quiral (Chiralpak IB 5 μm 20 × 250 nm, CO<sub>2</sub>:i-PrOH = 80:20, Taxa de fluxo: 20 ml/min, 205 nm, Temperatura = 30 °C) para resultar no pico 1 (D30, 1,5 g, rendimento de 38%) como um sólido branco e no pico 2 (D31, 1,3 g, rendimento de

33%) como um sólido branco.

#### Pico 1 (D30)

[0267]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,79-4,51 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,98-1,1,88 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

[0268]HPLC Quiral: Chiralpak IB 5  $\mu\text{m}$  4,6  $\times$  250 mm, Fase: Hex/IPA = 80/20, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 30  $^\circ\text{C}$ , Rt: 5,897 min, 100% ee.

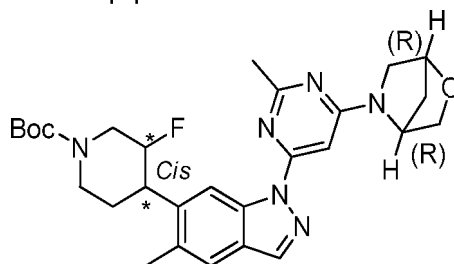
#### Pico 2 (D31)

[0269]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,99 (br 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,80-4,52 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

[0270]HPLC Quiral: Chiralpak IB 5  $\mu\text{m}$  4,6  $\times$  250 mm, Fase: Hex/IPA = 80/20, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 30  $^\circ\text{C}$ , Rt: 7,217 min, 99,7% ee.

#### Descrição 32

Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 1) (D32)



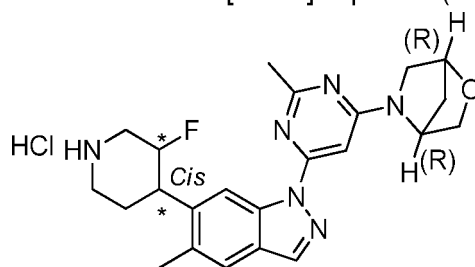
[0271]Uma mistura de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 1, 50 mg, 0,15 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (70 mg, 0,22 mmol), CuI (10 mg),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (212 mg, 1,0 mmol) em tolueno/THF (10 ml) foi desgaseificada antes de DMEDA (10 mg) ser adicionada. A mistura de reação foi, então agitada a 90  $^\circ\text{C}$  por 1 hora. A reação foi, então concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (EtOAc:Éter de Petróleo = 1:3) para resultar no produto

como um sólido branco (85 mg).

[0272]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 7,09 min; MS Calcd.: 522, MS Encontrada: 523 [M + H]<sup>+</sup>.

### Descrição 33

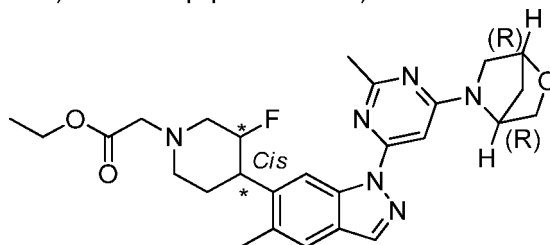
Cloridrato de Cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D33)



[0273]Uma solução de Cis-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 1, 85 mg, 0,15 mmol) em HCl/EtOAc (5 ml, 1 N) foi agitada à rt por 4 horas, então concentrada para resultar no produto como um sólido branco sujo (65 mg).

### Descrição 34

Cis-2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (D34)



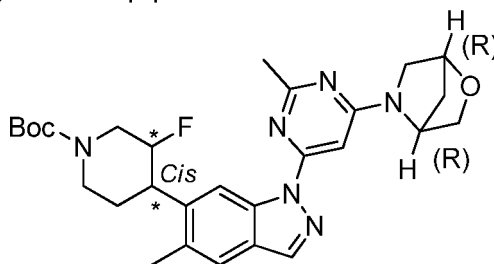
[0274]2-bromoacetato de etila (51 mg, 0,3 mmol) foi lentamente adicionado à solução de cloridrato de Cis- (1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1, 65 mg, 0,15 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) em DMF (5 ml) e a reação foi agitada à rt de um dia para

o outro. Mais 2-bromoacetato de etila (51 mg, 0,3 mmol) em DMF (0,5 ml) foi adicionado e agitado por 1 hora. A reação foi, então diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com salmoura (50 ml x 3). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/2) para resultar no produto como um óleo incolor (60 mg, 79% de rendimento).

[0275]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,61 min; MS Calcd.: 508, MS Encontrada: 509 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 35

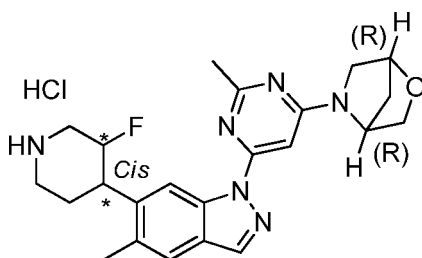
Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 2) (D35)



[0276]Uma mistura de Cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 2, 50 mg, 0,15 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (70 mg, 0,22 mmol), CuI (10 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol) em tolueno/THF (10 ml) foi desgaseificada antes de DMEDA (10 mg) ser adicionada. A reação foi, então agitada a 90°C por 1 hora. A reação foi, então concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (EtOAc:Éter de Petróleo = 1:3) para resultar no produto como um sólido branco (85 mg).

#### Descrição 36

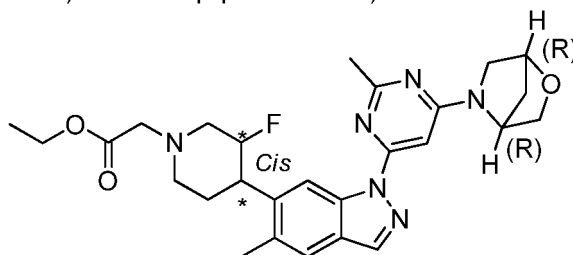
Cloridrato de Cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D36)



[0277] Uma solução de Cis-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 2, 85 mg, 0,15 mmol) em HCl/EtOAc (5 ml, 1 N) foi agitada à rt por 4 horas. A reação foi, então concentrada para resultar no produto como um sólido branco sujo (65 mg).

#### Descrição 37

Cis-2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (D37)

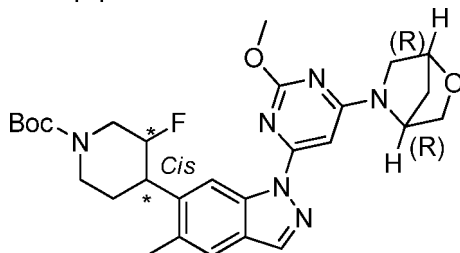


[0278] 2-bromoacetato de etila (51 mg, 0,3 mmol) foi lentamente adicionada à solução de cloridrato de cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2, 65 mg, 0,15 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) em DMF (5 ml) e a reação foi agitada à rt de um dia para o outro. Mais 2-bromoacetato de etila (51 mg, 0,3 mmol) em DMF (0,5 ml) foi adicionado e agitado por 1 hora. A reação foi, então diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com salmoura (50 ml x 3). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/2) para resultar no produto como um óleo incolor (51 mg, 67% de rendimento)

#### Descrição 38

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-

5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (D38)

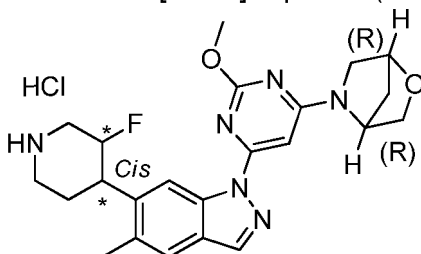


[0279]3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 1, 50 mg, 0,15 mmol) e (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (56 mg, 0,17 mmol) foram dissolvidos em tolueno/THF (5 ml/1 ml), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (17 mg, 0,20 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (70 mg, 0,3 mmol) foram adicionados à solução. A mistura foi agitada a 90 °C por 2 horas sob N<sub>2</sub>. A mistura foi diluída com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O aq. (50ml) e extraída com EtOAc (60ml x 2). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 2:1) para resultar no produto alvo como um sólido branco (66 mg, rendimento: 84%).

[0280]LC-MS [fase móvel: 40% de água (0,1% de FA) e 60% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,71 min; MS Calcd.:538, MS Encontrada: 539 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 39

Sal HCl (1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D39)



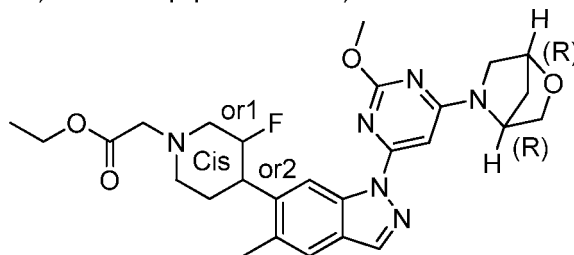
[0281]4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 1, 66 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em EtOAc (4 ml), HCl·EtOAc (2 ml,

3.5 mol/l) foi lentamente gotejado na solução sob banho de gelo. A mistura foi agitada à rt por 30 min. A solução foi concentrada e o produto alvo foi obtido como um sólido branco (produto bruto, 80 mg).

[0282]LC-MS [fase móvel: 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,67 min; MS Calcd.:438, MS Encontrada: 439 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 40

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (D40)

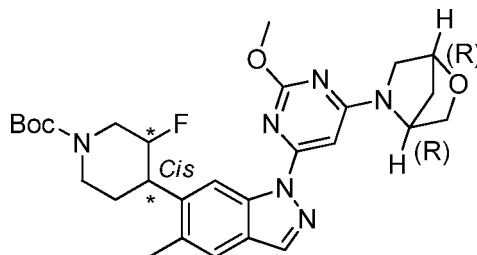


[0283]Sal HCl (1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1, 80 mg, produto bruto obtido na Descrição 62-2) foi dissolvido em DMF (2 ml), Et<sub>3</sub>N (52 mg, 0,51 mmol) e 2-bromoacetato de etila (57 mg, 0,34 mmol) foram adicionados à solução sob banho de gelo e a reação foi agitada à Rt por 2 horas. Adicionou-se água (20 ml) na solução e a mistura foi extraída com EtOAc (50 ml x 2). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada para resultar no produto alvo como um óleo incolor (60 mg, rendimento: 95%).

[0284]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,59 min; MS Calcd.:524, MS Encontrada: 525 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 41

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (D41)

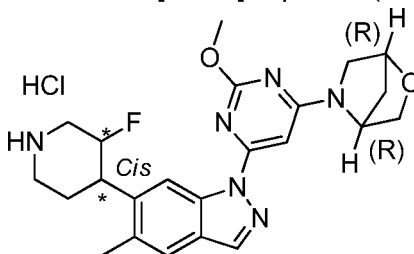


[0285]3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de Terc-butila (Pico 2, 50 mg, 0,15 mmol) e (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (56 mg, 0,17 mmol) foram dissolvidos em tolueno/THF (5 ml/1 ml), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (17 mg, 0,20 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (70 mg, 0,3 mmol) foram adicionados à solução. A mistura foi agitada a 90 C por 2 horas sob N<sub>2</sub>. A mistura foi diluída com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O aq. (50 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (60 ml x2). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 2:1) para resultar no produto alvo como um sólido branco (75 mg, rendimento: 93%).

[0286]LC-MS [fase móvel: 40% de água (0,1% de FA) e 60% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,71 min; MS Calcd.:538, MS Encontrada: 539 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 42

Sal HCL (1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D42)



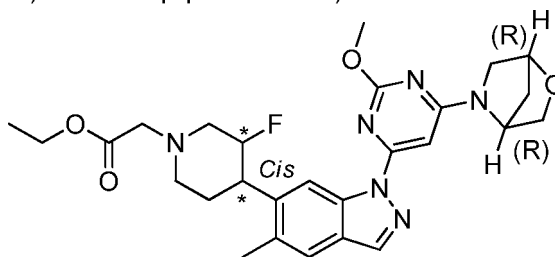
[0287]4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 2, 70 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em EtOAc (4 ml), HCl·EtOAc (2 ml, 3,5 mol/l) foi lentamente gotejado na solução sob banho de gelo. A mistura foi

agitada à Rt por 30 min. A solução foi concentrada e o produto alvo foi obtido como um sólido branco (produto bruto, 90mg).

[0288]LC-MS [fase móvel: 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,76 min; MS Calcd.:438, MS Encontrada: 439 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 43

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (D43)

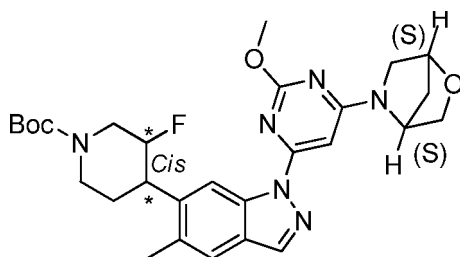


[0289](1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2, 90 mg, produto bruto da Descrição 62-5) foi dissolvido em DMF (2 ml), Et<sub>3</sub>N (58 mg, 0,57 mmol) e 2-bromoacetato de etila (57 mg, 0,34 mmol) foram adicionados à solução sob banho de gelo. A mistura foi agitada à Rt por 2 horas. Adicionou-se água (20 ml) à solução e a mistura foi extraída com EtOAc (50 ml x 2). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada para resultar no produto alvo como um óleo incolor (80 mg, rendimento: 81%).

[0290]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,55 min; MS Calcd.:524, MS Encontrada: 525 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 44

Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 1) (D44)

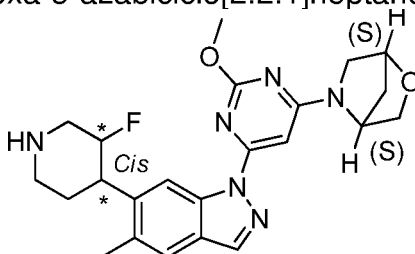


[0291] Uma mistura de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 1, 50 mg, 0,15 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (60 mg, 0,18 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (67 mg, 0,31 mmol) em tolueno/THF (5 ml/1 ml) foi degaseificada antes de DMEDA (26 mg, 0,30 mmol) ser adicionada. A reação foi, então agitada a 80 °C por 3 horas. Adicionou-se EtOAc (15 ml) e a mistura resultante foi lavada com NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 ml) e salmoura (15 ml). A solução orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (gel de sílica: 2 g, PE:EtOAc = 2:1) para resultar no produto como um sólido branco (68 mg, rendimento: 84%).

[0292] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 6,90 min; MS Calcd.: 538, MS Encontrada: 539 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 45

Cloridrato de Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1) (D45)



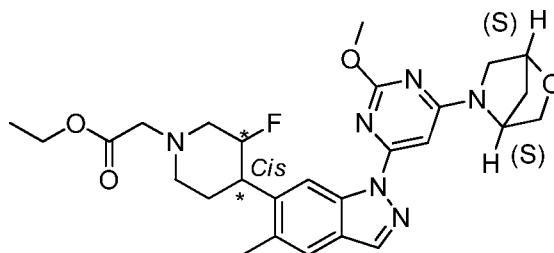
[0293] A uma solução de Cis-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 1, 67 mg, 0,12 mmol) em EtOAc (4 ml) foi adicionado HCl/EtOAc (3 N, 2 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à rt

por 60 min. A suspensão de reação foi concentrada para resultar no produto como um sólido branco (58 mg), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0294]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,16 min; MS Calcd.: 438, MS Encontrada: 439 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 46

Cis-2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (de Pico 1) (D46)

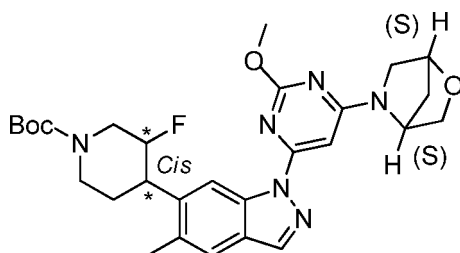


[0295]2-bromoacetato de etila (65 mg, 0,39 mmol) foi lentamente adicionado à solução de cloridrato de Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1, 57 mg, 0,13 mmol) e Et<sub>3</sub>N (66 mg, 0,65 mmol) em DMF (2 ml) e a reação foi agitada à rt por 60 min. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (50 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/1) para resultar no produto como um sólido branco (54 mg).

[0296]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,39 min; MS Calcd.: 524, MS Encontrada: 525 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 47

Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 2) (D47)

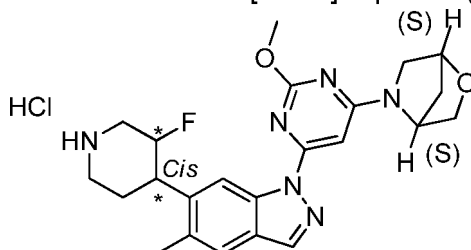


[0297] Uma mistura de Cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 2, 50 mg, 0,15 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano (60 mg, 0,18 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (67 mg, 0,31 mmol) em tolueno/THF (5 ml/1 ml) foi degaseificada antes de DMEDA (26 mg, 0,30 mmol) ser adicionada. A reação foi, então agitada a 80 °C por 3 horas. Adicionou-se EtOAc (15 ml) e a mistura resultante foi lavada com sat. NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) e salmoura (15 ml). A solução orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (gel de sílica: 2 g, PE : EtOAc = 2:1) para resultar no produto como um sólido branco (75 mg, rendimento:92%).

[0298] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,64 min; MS Calcd.: 538, MS Encontrada: 539 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 48

Cloridrato de Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano (de Pico 2) (D48)



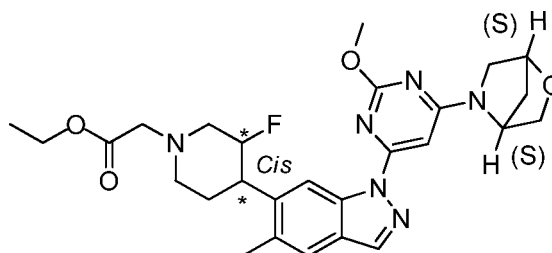
[0299] A uma solução de Cis-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 2, 74 mg, 0,14 mmol) em EtOAc

(4 ml) foi adicionado HCl/EtOAc (3 N, 2 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à Rt por 60 min. A suspensão de reação foi concentrada para resultar no produto como um sólido branco (65 mg), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0300]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,99 min; MS Calcd.: 438, MS Encontrada: 439.  $[M + H]^+$ .

#### Descrição 49

Cis-2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (de Pico 2) (D49)



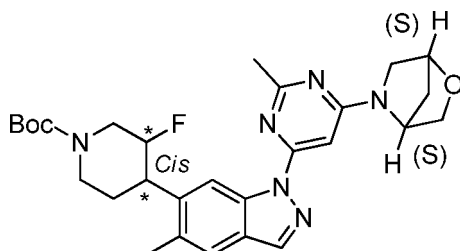
[0301]2-bromoacetato de etila (73 mg, 0,44 mmol) foi lentamente adicionada à solução de cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2, 64 mg, 0,15 mmol) e Et<sub>3</sub>N (74 mg, 0,73 mmol) em DMF (2 ml) e a reação foi agitada à Rt por 60 min. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (50 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/1) para resultar no produto como um sólido branco (55 mg).

[0302]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 5,76 min; MS Calcd.: 524, MS Encontrada: 525  $[M + H]^+$ .

#### Descrição 50

Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 1)

(D50)

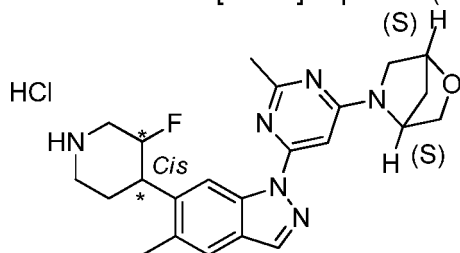


[0303] Uma mistura de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 1, 50 mg, 0,15 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (57 mg, 0,18 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (67 mg, 0,31 mmol) em tolueno/THF (5 ml/1 ml) foi degaseificada antes de DMEDA (26 mg, 0,30 mmol) ser adicionada. A reação foi, então agitada a 80 °C por 3 horas. Adicionou-se EtOAc (15 ml) e a mistura resultante foi lavada com NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 ml) e salmoura (15 ml). A solução orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (gel de sílica: 2 g, PE:EtOAc = 2:1) para resultar no produto como um sólido branco (72 mg, rendimento:92%).

[0304] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 6,67 min; MS Calcd.: 522, MS Encontrada: 523 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 51

Cloridrato de Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1) (D51)



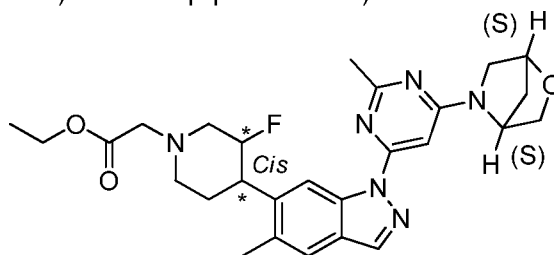
[0305] A uma solução de cis-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-

fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 1, 70 mg, 0,13 mmol) em EtOAc (4 ml) adicionou-se HCl/EtOAc (3 N, 2 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à Rt por 60 min. A suspensão de reação foi concentrada para resultar no produto como um sólido branco (60 mg), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0306]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,11 min; MS Calcd.: 422, MS Encontrada: 423.[M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 52

Cis-2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (de Pico 1) (D52)



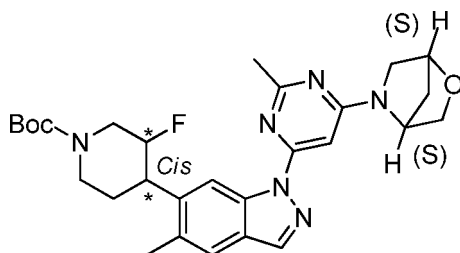
[0307]2-bromoacetato de etila (59 mg, 0,36 mmol) foi lentamente adicionada à solução de cloridrato de Cis- (1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1, 50 mg, 0,12 mmol) e Et<sub>3</sub>N (60 mg, 0,59 mmol) em DMF (2 ml) e a reação foi agitada à rt por 60 min. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (50 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/1) para resultar no produto como um sólido branco (59 mg).

[0308]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,29 min; MS Calcd.: 508, MS Encontrada: 509 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 53

Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 2)

(D53)

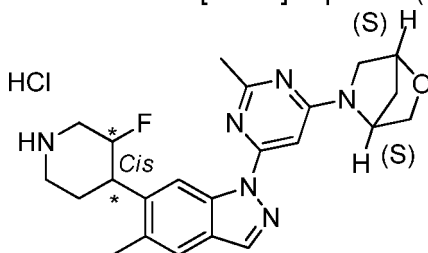


[0309] Uma mistura de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Pico 2, 50 mg, 0,15 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (57 mg, 0,18 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (67 mg, 0,31 mmol) em tolueno/THF (5 ml/1 ml) foi degaseificado antes de DMEDA (26 mg, 0,30 mmol) ser adicionada. A reação foi, então agitada a 80 °C por 3 horas. Adicionou-se EtOAc (15 ml) e a mistura resultante foi lavada com NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 ml) e salmoura (15 ml). A solução orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (gel de sílica: 2 g, PE:EtOAc = 2:1) para resultar no produto como um sólido branco (75 mg, rendimento: 96%).

[0310] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,62 min; MS Calcd.: 522, MS Encontrada: 523 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 54

Cloridrato de Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2) (D54)



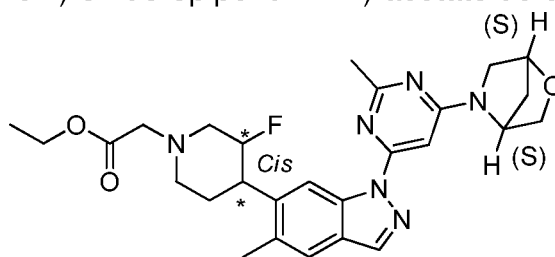
[0311] A uma solução de Cis-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-

fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 2, 74 mg, 0,14 mmol) em EtOAc (4 ml) adicionou-se HCl/EtOAc (3 N, 2 ml) por gotejamento. A reação foi agitada à Rt por 60 min. A suspensão de reação foi concentrada para resultar no produto como um sólido branco (65 mg), que foi usado na próxima etapa sem purificações adicionais.

[0312]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,91 min; MS Calcd.: 422, MS Encontrada: 423 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 55

Cis-2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-acetato de etila (de Pico 2) (D55)



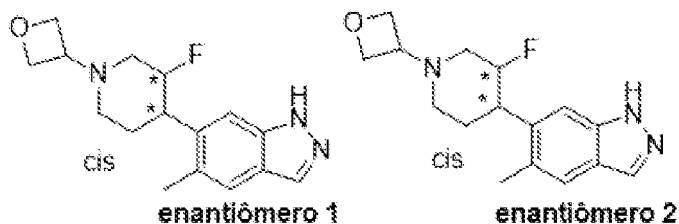
[0313]2-bromoacetato de etila (76 mg, 0,45 mmol) foi lentamente adicionado à solução de cloridrato de Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2, 64 mg, 0,15 mmol) e Et<sub>3</sub>N (77 mg, 0,76 mmol) em DMF (2 ml) e a reação foi agitada à rt por 60 min. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (50 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/1) para resultar no produto como um sólido branco (52 mg).

[0314]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 5,16 min; MS Calcd.: 508, MS Encontrada: 509 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrições 56 e 57

(*cis*)-6-(3-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (enantiômero

1) (D56 e D57)



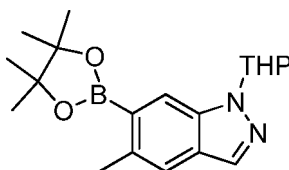
[0315]O racemato (*cis*)-6-(3-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol (1.20 g, 4,15 mmol) foi separado por HPLC quiral (Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m 4,6  $\times$  250 mm; fase móvel: Hex/EtOH = 50/50; taxa de fluxo: 1,0 ml/min) para render (*cis*)-6-(3-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol (enantiômero 1) (D56) (350 mg, Rt = 8,07 min, rendimento de 29%) e (*cis*)-6-(3-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol (enantiômero 2) (D57) (350 mg, Rt = 14,21 min, rendimento de 29%) ambos como um sólido branco.

[0316]D56: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,02 (br 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,95-4,76 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,69-4,64 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 1H).

[0317]D57: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,02 (br 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,95-4,76 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,69-4,64 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 1H).

#### Descrição 58

5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (D58)



[0318]A uma mistura de 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol (5,78 g, 19,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (9,95 g, 39,2 mmol) e  $\text{CH}_3\text{COO}^- \text{K}^+$

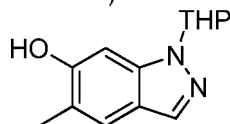
(7,68 g, 78,3 mmol) em dioxano (50 ml) adicionou-se  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (6,60 g, 5,09 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C e agitada sob  $\text{N}_2$  de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de sílica (PE: EtOAc de 100:1 a 60:1) para resultar no produto desejado (2,7 g, rendimento de 41%) como um sólido amarelo.

[0319]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,77 (dd,  $J = 9,6, 2,8$  Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,38 (s, 12H).

[0320]LC-MS: [fase móvel: de 90% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 10% de ACN a 5% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 95% de ACN em 4 min]:  $R_t = 2,914$  min MS Calcd.: 342, MS Encontrada: 343  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 59

##### 5-Metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ol (D59)



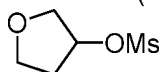
[0321]A uma solução de 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (2,70 g, 7,89 mmol) em THF (80 ml) e solução aquosa de NaOH (1 N, 40 ml) adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}_2$  aquoso (37%, 4,48 g, 39,5 mmol) a 0 a 15 °C. A mistura foi diluída com  $\text{NaHSO}_3$  sat. (100 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de sílica (PE:EtOAc = 6:1) e o produto bruto foi transformado em pasta fluida com PE (3,5 ml) para resultar no produto desejado (1,70 g, rendimento de 94%) como um sólido amarelo.

[0322]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,58 (dd,  $J = 9,6, 2,7$  Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 3H).

[0323]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc) e 10% de ACN a 5% de água (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc) e 95% de ACN em 4 min]: Rt = 2,113 min, MS Calcd.:232, MS Encontrada: 233 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 60

tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato (D60)

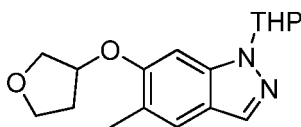


[0324]A uma solução de tetra-hidrofuran-3-ol (500 mg, 5.68 mmol) e Et<sub>3</sub>N (860 mg, 8,52 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C adicionou-se MsCl (842 mg, 7,39 mmol) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para resultar no composto do título (700 mg, 74%) como óleo amarelo.

[0325]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,36-5,31 (m, 1H), 4,06-3,86 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H).

#### Descrição 61

5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (D61)

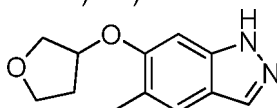


[0326]Uma mistura de 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ol (150 mg, 0,65 mmol), tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato (129 mg, 0,78 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (180 mg, 1,3 mmol) em DMF (2,0 ml) foi agitada a 80 °C de um dia para o outro sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A reação foi diluída com água (50 ml), extraída com EtOAc (150 ml x 2), lavada com salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para resultar no composto do título (150 mg, 77%) como um óleo amarelo.

[0327]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,66 (dd,  $J = 9,3, 2,1$  Hz, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 5H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17-2,04 (m, 4H), 1,81-1,69 (m, 3H).

#### Descrição 62

5-metil-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (D62)

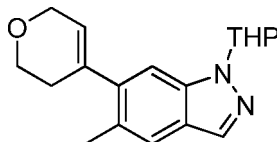


[0328]A uma solução de 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (150 mg, 0,5 mmol) em DCM (2 ml) adicionou-se TFA (2 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A reação foi diluída com DCM (100 ml), lavada com salmoura (100 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo:EtOAc = 2:3) para resultar no composto do título (95 mg, 86%) como sólido amarelo.

[0329]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,13-3,93 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 2H).

#### Descrição 63

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D63)



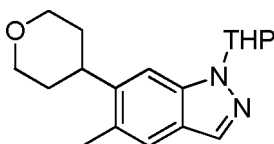
[0330]A uma mistura de 2-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (939 mg, 4,47 mmol), 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1.200 mg, 4,07 mmol), aduto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (332 mg, 0,407 mmol) e fosfato tripotássico (2.589 mg, 12,20 mmol) adicionou-se DMF (10 ml) e água (2.500 ml). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 3 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, após filtração, o filtrado foi concentrado e purificado por

coluna de sílica (30% EA em PE) para render 6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (610 mg, 2,044 mmol, 50,3% de rendimento).

[0331]MS: 299,0 [M + H]<sup>+</sup>.

Descrição 64

5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1 *H*-indazol (D64)

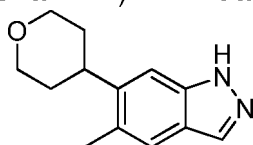


[0332]Uma mistura de 6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (610 mg, 2,044 mmol), Pd-C (435 mg, 0,409 mmol, 10%) e metanol (10 ml) foi agitada sob atmosfera de balão de hidrogênio à rt por 16 h. Após a filtração, o filtrado foi concentrado para proporcionar um 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol bruto (614 mg, 2,044 mmol, 100% de rendimento).

[0333]MS: 301,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Descrição 65

5-Metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1 *H*-indazol (D65)

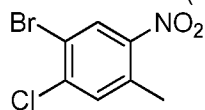


[0334]Uma solução de 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (610 mg, 2,031 mmol), HCl (4,06 ml, 20,31 mmol) e metanol (5 ml) foi agitada à rt por 16 h. A solução de reação foi neutralizada por NaHCO<sub>3</sub> aq. a pH=7, e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas para render 5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1 *H*-indazol (430 mg, 1,988 mmol, 98% de rendimento).

[0335]MS: 217,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Descrição 66

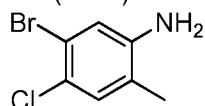
## 1-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitrobenzeno (D66)



[0336]  $\text{HNO}_3$  con. (15 ml) foi adicionado à solução de 1-bromo-2-cloro-4-metilbenzeno (20 g, 100 mmol) em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  con. (65 ml) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  lentamente. A reação foi agitada por 5 min e, então despejada em água gelada (500 g). Então, a mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com água e seco para resultar no produto bruto como um sólido amarelo. (23 g, 95% de rendimento).

## Descrição 67

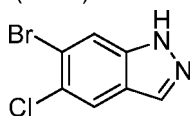
## 5-bromo-4-cloro-2-metil-anilina (D67)



[0337]  $\text{HCl}$  con. foi lentamente adicionado à mistura agitada de Fe (22,4 g, 400 mmol) e 1-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitrobenzeno (20 g, 80 mmol) em THF (100 ml) à rt até a reação ser concluída (A temperatura da reação aumentada para  $\sim 60\text{ }^\circ\text{C}$ ). Então, a mistura de reação foi despejada em  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (200 g) e EtOAc (500 ml) e a mistura foi agitada por 0,5 hora. A mistura foi filtrada e a solução foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  sat. (2 x 200 ml). Então, a solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (EtOAc/PE = 1/10) para resultar em 5-bromo-4-cloro-2-metil-anilina como um sólido amarelo (11 g, 62% de rendimento).

## Descrição 68

## 6-Bromo-5-cloro-1H-indazol (D68)

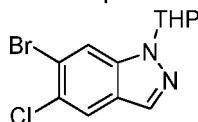


[0338] Uma solução de  $\text{NaNO}_2$  (3,04 g, 44 mmol) em água (10 ml) foi adicionada à solução de 5-bromo-4-cloro-2-metil-anilina (9,3 g, 40 mmol) em HOAc (50 ml) à rt e a mistura foi refluxada por 2 horas. A reação foi, então concentrada e o resíduo foi diluído com EtOAc (200 ml). A mistura foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  sat. (2 x

100 ml) e seca. Então, a solução foi filtrada e concentrada para resultar no produto bruto como um sólido marrom (4,7 g, 50% de rendimento).

#### Descrição 69

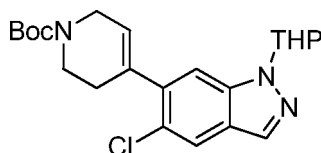
##### 6-Bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D69)



[0339]A solução de 6-bromo-5-cloro-1H-indazol (4,7 g, 20 mmol), DHP (4,7 ml) e p-TsOH (30 mg) em THF (50 ml) foi refluxada por 2 horas. A reação foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 100 ml). Então, a solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (PE/EtOAc=10/1) para resultar em 6-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol como um sólido amarelo (2,5 g, 40% de rendimento).

#### Descrição 70

##### 4-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (D70)



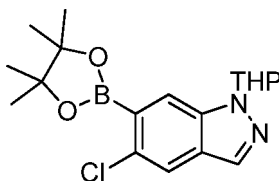
[0340]Uma mistura de 6-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (6,7 g, 21,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (7,3 g, 23,4 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g, 46,7 mmol) e Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,5 g, 2,1 mmol) em dioxano/H<sub>2</sub>O (70 ml/18 ml) foi aquecida a 100 °C por 15 h. A mistura de reação foi diluída com água (50 ml) e extraída com EtOAc (50 ml). A solução orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 20:1 a 5:1) para resultar no produto desejado como um óleo amarelo (8,5 g, 95% de rendimento).

[0341]LC-MS [fase móvel: de 40% de água (0,1% de FA) e 60% de ACN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]:  
Rt = 1,60 min; MS Calcd: 417,2, MS Encontrada: 418,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 71

5-Cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (D71)

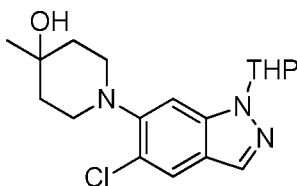


[0342] Uma solução de 6-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (400 mg, 1,26 mmol, 1,0 eq), bis(pinacolato)diboro (481 mg, 1,89 mmol, 1,5 eq) e KOAc (483 mg, 5,04 mmol, 4,0 eq) em dioxano (15 ml) foi desgaseificada e recarregada com Ar 3 vezes como bomba d'água. Adicionou-se Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (96 mg, 0,126 mmol, 0,1 eq) rapidamente em uma porção sob Ar. Após ser desgaseificada outras 3 vezes com bomba d'água, a reação foi agitada a 90 °C por 5 h. 30 ml de H<sub>2</sub>O foram adicionados e extraídos com DCM três vezes. A fase orgânica foi combinada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A cromatografia flash com PE:EtOAc = 10:1 resultou no composto 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol como um sólido amarelo (220 mg, rendimento de 48%).

[0343] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,77 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,88 – 1,54 (m, 3H), 1,41 (s, 12H).

#### Descrição 72

1-(5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (D72)



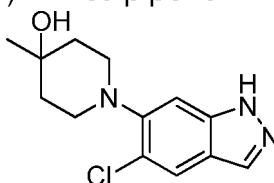
[0344] A uma solução de 6-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-

indazol (2,52 g, 8,00 mmol), cloridrato de 4-metilpiperidin-4-ol (1,45 g, 9,60 mmol), xphos (380 mg, 0,8 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (748 mg, 0,8 mmol), t-BuONa (1,54 g, 16 mmol) em tolueno (16 ml). A mistura foi agitada a 100 °C sob micro-ondas por 2 horas. O resíduo foi concentrado. E o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo: EtOAc =4:1 a 1:2) para resultar no composto do título como um sólido amarelo (1,67 g, 60%).

[0345]LC-MS [método: 4MIN-40-95-POS, 40 a 95% positivo, taxa de fluxo:1,5 ml/min, tempo de parada 4,0 min]: Rt = 1,492 min, MS Calcd.:349, MS Encontrada: 350  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 73

1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (D73)

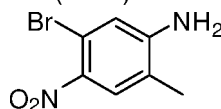


[0346]Uma solução de 1-(5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (0,6 g, 1,72 mmol) em DCM/TFA (5 ml/5 ml) foi agitada a 40 °C por 2 horas. A solução de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo: EtOAc = 2:1) para resultar no composto do título (305 mg, 67%) como um sólido amarelo.

[0347]LC-MS [método: 2,5MIN-05-95 05 a 95% positivo, taxa de fluxo:1,5 ml/min, tempo de parada 2,5 min]: Rt = 1,42 min, MS Calcd.:265, MS Encontrada: 266  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 74

5-bromo-2-metil-4-nitroanilina (D74)



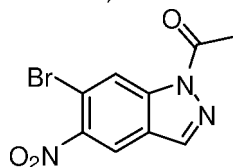
[0348]A uma solução agitada de 5-bromo-2-metilanilina (5,0 g, 27 mmol) em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (40 ml) adicionou-se  $\text{KNO}_3$  (2,7 g, 27 mmol) em porções e manteve-se

a temperatura interna abaixo de 5 °C. A mistura resultante foi agitada por 2 horas sob banho de gelo. A mistura resultante foi despejada em água gelada e agitada por 10 min. A mistura foi filtrada e a torta de filtro foi lavada com água (100 ml). A torta de filtro foi purificada por cromatografia em coluna (PE:EtOAc de 20:1 a 10:1) para resultar no composto do título (3,1 g, rendimento: 50%).

[0349]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,25 (br, 2H), 2,16 (s, 3H).

#### Descrição 75

1-(6-bromo-5-nitro-1H-indazol-1-il)etanona (D75)

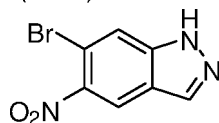


[0350]A uma solução de 5-bromo-2-metil-4-nitroanilina (3,1 g, 13 mmol) em  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) adicionou-se  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5,5 g, 54 mmol) sob banho de gelo. Então, adicionou-se KOAc (2,6 g, 27 mmol), 18-coroa-6 (1,1 g, 4,1 mmol) e nitrito isoamílico (3,2 g, 27 mmol). A mistura resultante foi refluxada de um dia para o outro. A mistura de reação foi lavada com água (100 ml) e a camada aquosa foi extraída com DCM (200 ml). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 10:1) para resultar no composto do título (2,2 g, rendimento: 58%) como um sólido marrom.

[0351]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 2,82 (s, 3H).

#### Descrição 76

6-bromo-5-nitro-1H-indazol (D76)



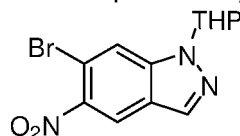
[0352]A uma solução de 1-(6-bromo-5-nitro-1H-indazol-1-il)etanona (2,2 g, 7,8 mmol) em THF (10 ml) adicionou-se NaOH aquoso (5 M, 6 ml). A mistura

resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se DCM (100 ml) para extrair o composto desejado. A solução orgânica foi lavada com água (30 ml) e salmoura, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada para resultar no composto do título (1,0 g, rendimento: 53%) como um sólido marrom que foi usado para a próxima etapa diretamente.

[0353]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).

#### Descrição 77

6-bromo-5-nitro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D77)

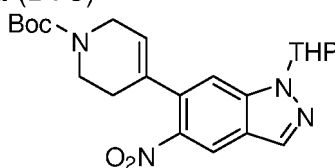


[0354]A uma suspensão de 6-bromo-5-nitro-1H-indazol (1,03 g, 4,26 mmol) e DHP (717 mg, 8,54 mmol) em DCM (10 ml) adicionou-se  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (146 mg, 0,77 mmol) à rt. A mistura resultante foi agitada à rt (25 °C) por 20 min. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 ml) e, então lavada com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (30 ml) e salmoura, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 5:1) para resultar no composto do título (1,08 g, rendimento: 78%) como um sólido laranja.

[0355]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,75-5,71 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 3H).

#### Descrição 78

4-(5-nitro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (D78)



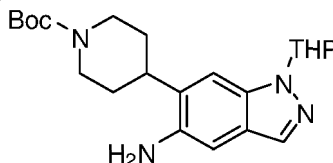
[0356]A uma suspensão de 6-bromo-5-nitro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-

indazol (1,08 g, 3,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (1,08 g, 3,48 mmol) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (878 mg, 8,28 mmol) em 1,4-dioxano (12 ml) e água (2,5 ml) adicionou-se  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (121 mg, 0,166 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 100°C sob atmosfera de  $\text{N}_2$  de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 5:1) para resultar no composto do título (1,2 g, rendimento: 85%) como um sólido laranja.

[0357]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,76-5,61 (m, 2H), 4,13-4,01 (m 3H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 79

4-(5-amino-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D79)

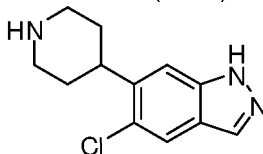


[0358]A uma solução de 4-(5-nitro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (1,0 g, 2,3 mmol) em MeOH (15 ml) adicionou-se  $\text{Pd/C}$  (10%, 100 mg) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 50°C sob atmosfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado para resultar no composto do título (876 mg, rendimento: 94%) como um sólido branco.

[0359]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 4,41-4,24 (m, 2H), 4,07-4,01 (m 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 3H), 1,83-1,63 (m, 5H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 80

## 5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (D80)

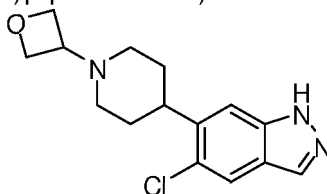


[0360] Uma solução de  $\text{NaNO}_2$  (165 mg, 2,39 mmol) em água (5 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de 4-(5-amino-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (870 mg, 2,17 mmol) em HCl conc. (3 ml) sob banho de gelo (0 a 5 °C). Então, a mistura resultante foi agitada por 15 min adicionais sob banho de gelo. Então, a mistura foi adicionada a uma suspensão de CuCl (387 mg, 3,91 mmol) em água (5 ml) a 60 °C em uma porção. A mistura resultante foi agitada por 30 min a 60 °C. A mistura de reação foi resfriada e gradualmente adicionada a  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (50 ml) e agitada por 5 min. Amônia Aq. (30%, 5 ml) foi adicionada à mistura e agitada por 5 min. Então, a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml  $\times$  3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{MgSO}_4$  e concentradas para resultar no composto do título (400 mg, rendimento: 78%) como um sólido amarelo pálido.

[0361] RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,15 (br 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,10-3,06 (m, 3H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H).

## Descrição 81

## 5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (D81)



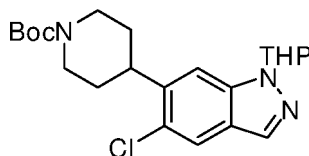
[0362] A uma solução de 5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (350 mg, 1,48 mmol) e oxetan-3-ona (534 mg, 7,40 mmol) em DCE (10 ml) e MeOH (2 ml) adicionou-se HCl/MeOH (8 M, duas gotas) à temperatura ambiente. Após a mistura resultante ser agitada por 20 min, adicionou-se  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (279 mg, 4,44 mmol) em

porções e a mistura foi agitada por 3 horas. A mistura de reação foi despejada em  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (50 ml) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 20:1) para resultar no composto do título (160 mg, rendimento: 37%) como um sólido branco.

[0363]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (br 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,77-4,68 (m, 4H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 4H), 1,84-1,74 (m, 2H).

#### Descrição 82

4-(5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D82)

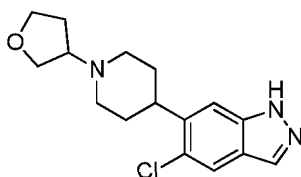


[0364]A uma solução de 4-(5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (350 mg, 0,84 mmol) em EtOAc (2 ml) adicionou-se  $\text{PtO}_2$  (95 mg, 0,42 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 h sob  $\text{H}_2$ . A mistura de reação foi filtrada e o resíduo foi lavado com EtOAc (20 ml). O filtrado foi concentrado e purificado por coluna (PE:EtOAc = 8:1 a 6:1) para obter o produto desejado como sólido branco (213 mg, 61% de rendimento)

[0365]LC-MS [fase móvel: de 30% de água (0,1% de FA) e 70% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]:  $R_t = 0,74$  min; MS Calcd: 419, MS Encontrada: 420  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 83

5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (D83)

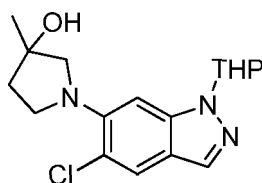


[0366]A uma solução de 5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (2,51 g, 10,66 mmol), oxolan-3-ona (4,58 g, 53,25 mmol) e 5 ml de AcOH em DCM (80 ml) adicionou-se  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,34 g, 21,32 mmol). A mistura foi agitada por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 30/1) para resultar no composto do título (844 mg, rendimento de 26%) como óleo amarelo.

[0367]LCMS [ $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5  $\mu\text{m}$ ; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; 5 a 95% positivo, taxa de fluxo:1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]:  $R_t = 1,936$  min; MS Calcd.: 305, MS Encontrada: 306  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 84

1-(5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (D84)



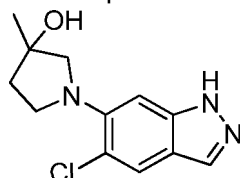
[0368]Uma mistura de 6-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (384 mg, 1,2 mmol), cloridrato de 3-metilpirrolidin-3-ol (200 mg, 1,44 mmol), xphos (56 mg, 0,12 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (112 mg, 0,12 mmol) e  $t\text{-BuONa}$  (232 mg, 2,4 mmol) em tolueno (5,0 ml) foi agitada a 120 °C sob micro-ondas por 5 horas. A mistura foi diluída com  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) e extraída com EtOAc (20 ml x 3). Os extratos foram combinados e secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo:EtOAc = 5:1 a 2:1) para resultar no composto do título (300 mg, 75%) como óleo amarelo.

[0369]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 5,62 (dd,  $J$  = 8,8 Hz, 2,4Hz, 1H), 4,01 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,43-3,22 (m, 3H), 2,56 (br 1H), 2,17-2,07 (m, 3H), 1,78-1,60 (m, 5H), 1,50 (s, 3H).

[0370]LC-MS [4 min-05-95-POS; 5 a 95% positivo, fluxo 1,5 ml/min, tempo de parada 6,5 min]: Rt = 2,592 min; MS Calcd.: 335, MS Encontrada: 336  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 85

1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (D85)

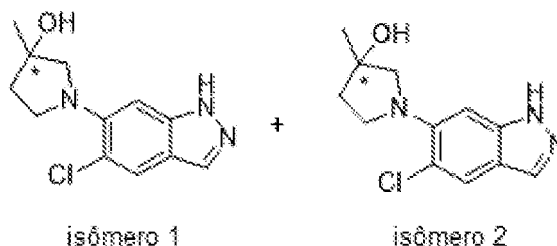


[0371]A uma solução de 1-(5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (300 mg, 0,9 mmol) em DCM (3 ml) adicionou-se TFA (3,0 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com DCM (20 ml) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  sat. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo: EtOAc = 1:1 a 1:2) para resultar no composto do título (120 mg, 53%) como óleo amarelo.

[0372]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).

#### Descrição 86 & D87

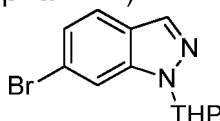
1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (isômero 1, D86 e isômero 2, D87)



[0373] 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (120 mg) foi separado em 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (34 mg, 28%,  $R_t$  = 5,40 min, isômero 1) e 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (34 mg, 28%,  $R_t$  = 8,62 min, isômero 2) por método HPLC Quiral: Chiralpak IF 5  $\mu$ m 4,6 x 250 mm; Fase: Hex:EtOH = 70:30; Taxa de fluxo: 1,0 ml/min; Comprimento de onda: 230 nm; Temperatura: 30 °C).

#### Descrição 88

6-bromo-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D88)

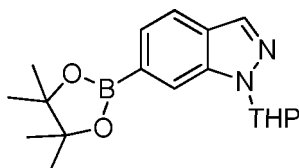


[0374] Uma mistura de 6-bromo-1H-indazol (10 g, 52 mmol), di-hidropirano (5,5 g, 66 mmol) e p-TsOH (775 mg, 4,1 mmol) em THF (100 ml) foi refluxada por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (200 ml), extraída com EtOAc (150 ml x 2), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo/EtOAc = 15/1) para proporcionar o composto do título (7,0 g, 49%) como um sólido amarelo claro.

[0375] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,66 (dd,  $J$  = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,58- 2,48 (m, 1H), 2,17- 2,05 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 3H).

#### Descrição 89

1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (D89)

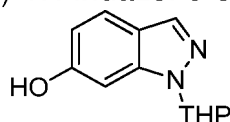


[0376]A uma solução de 6-bromo-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (3,5 g, 10,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,25 g, 12,8 mmol) e KOAc (4,82 g, 49,2 mmol) em dioxano (50 ml) adicionou-se Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (630 mg, 0,86 mmol). A mistura de reação foi refluxada por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado, purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 10/1) para proporcionar o composto do título (3,8 g, 93%) como um sólido amarelo.

[0377]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 3H), 1,40 (s, 12H).

#### Descrição 90

1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ol (D90)



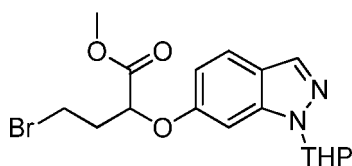
[0378]Uma mistura de 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (3,8 g, 11,6 mmol), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 ml, 30% de solução em H<sub>2</sub>O) e HOAc (10 ml) em THF (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (200 ml), lavada com salmoura (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml x 2), salmoura (100 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para proporcionar o composto do título (2,3 g, 91%) como um sólido amarelo.

[0379]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,61 (dd, *J* = 9,6, 2,7 Hz, 1H),

4,06-4,02 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 3H).

#### Descrição 91

4-bromo-2-((1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)oxi)butanoato de metila (D91)

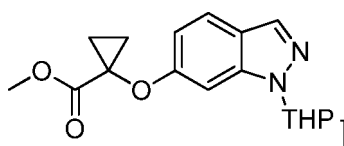


[0380]A uma solução de 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ol (1,0 g, 4,6 mmol) em DMF (8 ml) adicionou-se  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,94 g, 6,0 mmol) e 2,4-dibromobutanoato de metila (1,56 g, 6,0 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi diluída com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (50 ml), extraída com EtOAc (100 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo:EtOAc = 5:1) para resultar no composto do título (1,2 g, 66%) como um óleo amarelo claro.

[0381]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 6H), 2,57-2,47 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 3H).

#### Descrição 92

1-((1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)oxi)ciclopropanocarboxilato de metila (D92)



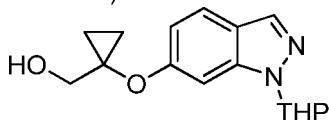
[0382]A uma solução de 4-bromo-2-((1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)oxi)butanoato de metila (1,2 g, 3,03 mmol) em THF (8 ml) adicionou-se t-BuOK (345 mg, 3,03 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3

horas. A reação foi diluída com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (50 ml), extraída com EtOAc (50 ml x 2), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada para resultar no composto bruto do título (850 mg, 89%) como um óleo amarelo claro.

[0383]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 5H), 1,40-1,38 (m, 2H).

#### Descrição 93

(1-((1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)oxi)ciclopropil)metanol (D93)

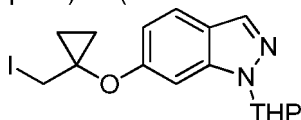


[0384]A uma solução de metil 1-((1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)oxi)ciclopropanocarboxilato (850 mg, 2,68 mmol) em THF (10 ml) a 0 °C adicionou-se  $\text{LiAlH}_4$  (204 mg, 5,36 mmol) lentamente. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1,5 horas. A reação foi bruscamente arrefecida por adição por gotejamento de  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 ml), diluída com EtOAc (50 ml), agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada através de celite, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para resultar no composto do título (550 mg, 71%) como um óleo incolor.

[0385]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 5,64 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 3H), 1,15-1,13 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 2H).

#### Descrição 94

6-(1-(iodomethyl)ciclopropoxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D94)



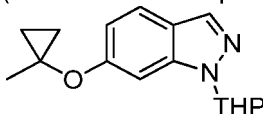
[0386]A uma solução de  $\text{PPh}_3$  (383 mg, 1,46 mmol) em DCM (6 ml) a 0 °C

adicionou-se imidazol (100 mg, 1,46 mmol) e I<sub>2</sub> (371 mg, 1,46 mmol). A mistura de reação foi adicionada a uma solução de (1-((1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)oxi)ciclopropil)metanol (350 mg, 1,22 mmol) em DCM (2 ml) e, agitada a 0 °C por 2 horas sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo: EtOAc = 5:1) para resultar no composto do título (300 mg, 62%) como um sólido branco.

[0387]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H).

#### Descrição 95

6-(1-metilciclopropoxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D95)

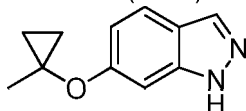


[0388]A uma solução de 6-(1-(iodometil)ciclopropoxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (500 mg, 1,26 mmol) em DMSO (5,0 ml) adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (95 mg, 2,51 mmol). A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 1 hora. A reação foi diluída em H<sub>2</sub>O (50 ml), extraída com EtOAc (50 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml x 2), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas para resultar no composto do título (343 mg, 100%) como um óleo amarelo claro.

[0389]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H).

#### Descrição 96

6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (D96)

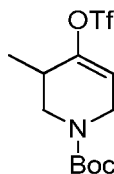


[0390]A uma solução de 6-(1-metilciclopropoxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (340 mg, 1,25 mmol) em DCM (1 ml) adicionou-se TFA (5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A solução de reação foi concentrada a vácuo. Ao resíduo foi adicionado EtOAc (50 ml), basificado com NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml), extraído com EtOAc (50 ml x 2), concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (Éter de petróleo: EtOAc = 10:1 a 1:1) para resultar no composto do título (215 mg, 91%) como um sólido amarelo.

[0391]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,07-1,04 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H).

#### Descrição 97

5-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (D97)



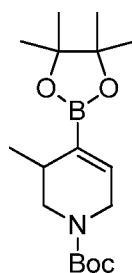
[0392]A uma solução de 3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (3,2 g, 15 mmol) em tetra-hidrofurano (60 ml) adicionou-se solução de bis(trimetilsilil) amida de lítio em tetra-hidrofurano (13,9 ml, 18 mmol, 1,3 M em THF) lentamente a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C por 1,5 horas e, então a solução de N-fenil trifluorometanossulfonimida (6,4 g, 18 mmol) em tetra-hidrofurano (30 ml) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 0,5 hora, então lentamente aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 ml), extraída com EtOAc (100 ml x 2), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/ EtOAc = 50/1) para proporcionar o produto bruto (5,0 g, 97%) como óleo amarelo.

[0393]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,72 (s, 1H), 4,18-3,91 (m, 2H), 3,68-

3,57 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,15 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

#### Descrição 98

5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (D98)

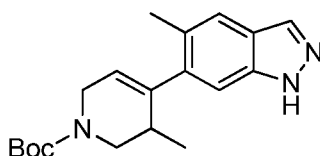


[0394] Uma mistura de 5-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (5,0 g, 14,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,1 g, 15,9 mmol), KOAc (5,0 g, 50,8 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (409 mg, 0,56 mmol) e dppf (241 mg, 0,43 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) foi agitada em refluxo por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (100 ml), extraída com EtOAc (100 ml x 2), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada e purificada por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 50/1) para proporcionar o produto (3,2 g, 68%) como um óleo incolor.

[0395] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,40 (s, 1H), 4,22-4,06 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 1,03 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

#### Descrição 99

5-metil-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (D99)



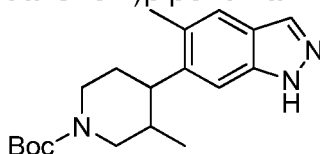
[0396] Uma mistura de 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (1,53 g, 4,74 mmol), 6-bromo-5-

metil-1H-indazol (500 mg, 2.37 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,54 g, 4,74 mmol) e  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (171 mg, 0,24 mmol) em 1,4- dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml, v/v = 3/1) foi agitada a 120 °C por 4 horas sob micro-ondas. A mistura de reação foi diluída com  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml), extraída com EtOAc (50 ml x 2), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para proporcionar o produto (500 mg, 65%) como um sólido amarelo.

[0397]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,64-3,46 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 0,91 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

#### Descrição 100

3-metil-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D100)

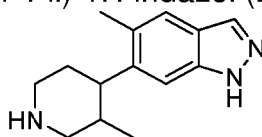


[0398]Uma mistura de 5-metil-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (500 mg, 1,53 mmol) e Pd/C (50 mg, 10% p/t) em MeOH (20 ml) foi agitada a 50 °C por 40 horas sob atmosfera de  $\text{H}_2$  (50 psi). A mistura de reação foi filtrada através de celite e lavada com MeOH (20 ml). O filtrado foi concentrado para proporcionar o produto (450 mg, 89%) como óleo incolor.

[0399]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:  $R_t$  = 2,442 min; MS Calcd.: 329, MS Encontrada: 274  $[\text{M} + \text{H} - 56]^+$ .

#### Descrição 101

5-metil-6-(3-metilpiperidin-4-il)-1H-indazol (D101)



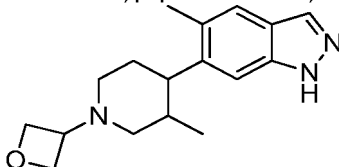
[0400]A uma solução de 3-metil-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (450 mg, 1,37 mmol) em DCM (6 ml) adicionou-se TFA (3

ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi basificada com  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml), extraída com DCM (100 ml x 2), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrada para proporcionar o produto (280 mg, 89%) como um sólido branco.

[0401]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:  $R_t = 2,480$  min; MS Calcd.: 229, MS Encontrada: 230  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 102

5-metil-6-(3-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (D102)

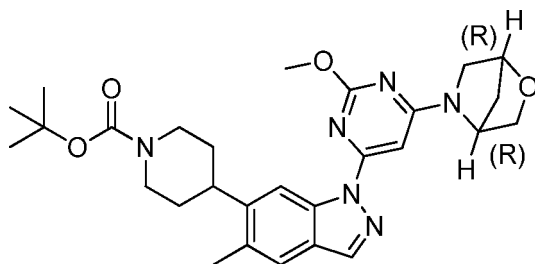


[0402]A uma mistura de 5-metil-6-(3-metilpiperidin-4-il)-1H-indazol (260 mg, 1,14 mmol), oxetan-3-ona (245 mg, 3,41 mmol) e HOAc (5 gotas) em DCM (10 ml) adicionou-se  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (143 mg, 2,28 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi adicionada a MeOH (3 ml), agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 30/1) para proporcionar o produto (48 mg, 15%) como um sólido branco.

[0403]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,75-7,71 (brs, 4H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 0,69 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

#### Descrição 103

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D103)

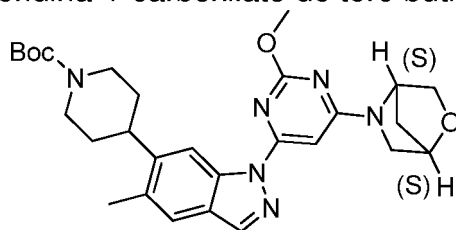


[0404]DMEDA (64 mg, 0,72 mmol) foi adicionada a uma mistura de (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (331 mg, 1 mmol), 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (113 mg, 0,36 mmol), CuI (68 mg, 0,36 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1,08 mmol) em tolueno (4 ml) sob Ar. A reação foi agitada a 100 °C por 3 h. A mistura de reação resfriada foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 50:1) para resultar no produto desejado como sólido branco (130 mg, rendimento: 69%).

[0405]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,56 (br 1H), 5,29 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,28 (br 2H), 4,12 (s, 3H), 3,90 (dd, *J* = 12,8, 9,6 Hz, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,99 - 2,76 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,87 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 104

4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D104)



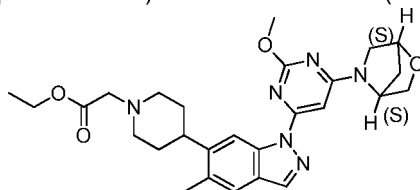
[0406]Uma mistura de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (85 mg, 0,270 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (99 mg, 0,297 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (77 mg, 0,540 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (114 mg, 0,540 mmol) e CuI (51 mg, 0,270 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas sob N<sub>2</sub>. A reação foi diluída com

EtOAc (50 ml), lavada com salmoura (50 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para resultar no composto do título (70 mg, 50%) como óleo amarelo.

[0407]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (br 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,28 (br 2H), 4,12 (s, 3H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,92-3,86 (m, 3H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,86 (br 2H), 2,46 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

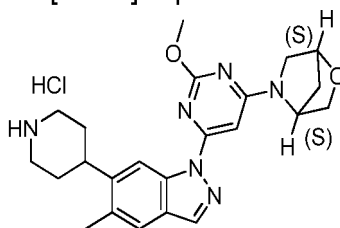
#### Descrição 105

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (D105)



#### Etapa 1:

Cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano:

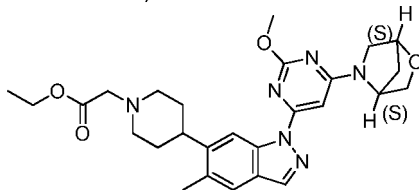


[0408]Uma mistura de 4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (280 mg, 0,54 mmol) em HCl/EtOAc (2 M, 5 ml) foi agitada à rt por 30 min. A mistura de reação foi concentrada para resultar no produto bruto como um sólido branco. (260 mg, produto bruto).

#### Etapa 2:

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-

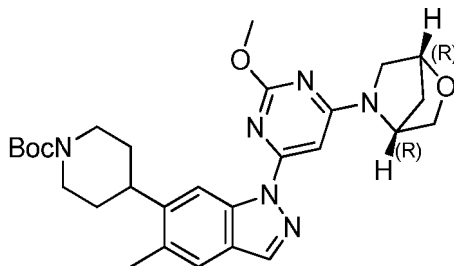
il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila



[0409]2-bromoacetato de etila (89 mg, 0,54 mmol) foi lentamente adicionado à solução de cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptano (120 mg, 0,27 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,3 ml) em DMF (5 ml) e a reação foi agitada à rt de um dia para o outro. A reação foi, então diluída com EtOAc (30 ml) e lavada com salmoura (50 ml x 2). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (THF/EtOAc/PE = 1/1/1) para resultar no produto como um sólido branco. (103 mg, 75% de rendimento).

#### Descrição 106

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D106)

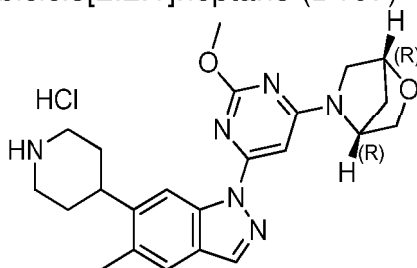


[0410]A uma mistura de (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptano (233 mg, 0,7 mmol), 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,63 mmol), CuI (120 mg) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (267 mg, 1,26 mmol) em tolueno (5 ml) adicionou-se N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (111 mg) à rt sob proteção de N<sub>2</sub>. A mistura foi aquecida a 90 °C por 2h sob N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml) e uma mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura (100 ml) e concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia (EtOAc/PE = 1/5) para resultar no produto como um

sólido branco (280 mg, rendimento: 85%).

#### Descrição 107

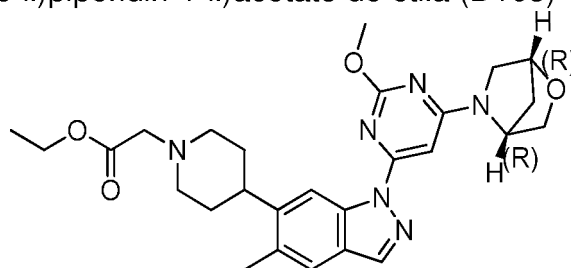
Cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D107)



[0411]A uma solução de 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (280 mg, 0,54 mmol) em EtOAc (2 ml) adicionou-se HCl/EtOAc (2 M, 2 ml). A reação foi agitada à Rt por 30 min. A mistura de reação foi concentrada para resultar no produto bruto como um sólido branco (250 mg, produto bruto), que foi usado na próxima etapa sem purificações adicionais.

#### Descrição 108

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (D108)



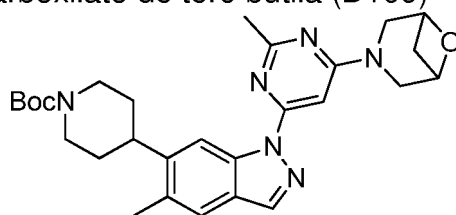
[0412]2-bromoacetato de etila (124 mg, 0,74 mmol) foi lentamente adicionado à solução de cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, 0,22 mmol) e Et<sub>3</sub>N (125 mg, 1,24 mmol) em DMF (2 ml) e a reação foi agitada à rt por 2 h. A reação foi, então diluída com EtOAc (15 ml) e lavada com salmoura (50 ml). A solução foi seca e concentrada para resultar no produto como um sólido branco. (82

mg).

[0413]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,29 min; MS Calcd.:506, MS Encontrada: 507 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 109

4-(1-(6-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D109)

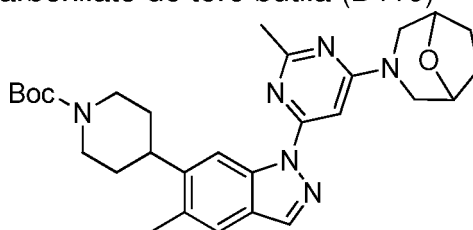


[0414]A uma solução de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (100 mg, 0,317 mmol) em tolueno (5 ml) adicionou-se 3-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (111 mg, 0,349 mmol), CuI (60 mg, 0,32 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,00 mmol) *N,N*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (45 mg, 0,51 mmol). A mistura resultante foi refluxada por 3 h. Após resfriar à rt, a mistura foi filtrada. Os filtrados foram concentrados e o resíduo foi purificado por TLC prep (DCM:acetato de etila = 5:1) para resultar no composto do título (100 mg, rendimento de 63%) como sólido branco.

[0415]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,79 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,79-4,77 (m, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 4,25-3,66 (m, 4H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,93-1,73 (m, 5H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 110

4-(1-(6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D110)

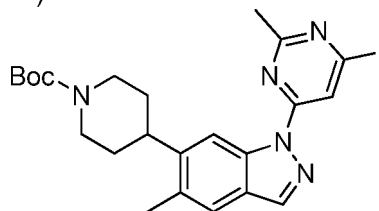


[0416]A uma solução de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (80 mg, 0,25 mmol) e 3-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (84 mg, 0,25 mmol) em tolueno (5 ml) adicionou-se CuI (143 mg, 0,753 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (159 mg, 0,750 mmol) e *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (107 mg, 0,754 mmol). A mistura resultante foi agitada a 120 °C por 3 h. A mistura despejada em hidrato de amônia (30%, 20 ml) e extraída com EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC prep para resultar no composto do título (90 mg, rendimento de 69%) como um sólido branco.

[0417]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,52 (br 2H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 111

4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-Butila (D111)



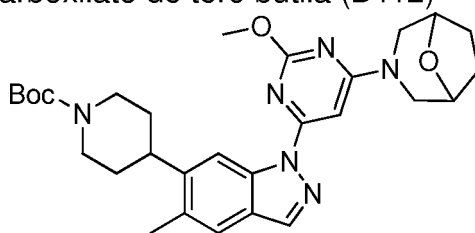
[0418]A uma mistura de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (780 mg, 2,48 mmol) em tolueno (20 ml) adicionou-se 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (1,10 g, 3,22 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,60 g, 12,40 mmol), CuI (476 mg, 2,50 mmol) *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (298 mg, 2,09 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C e agitada por 3 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em água (100 ml). A mistura desejada foi extraída com EtOAc (50 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por coluna (PE:EtOAc = 12:1) para resultar no composto do título (800 mg,

rendimento de 62%) como um sólido branco.

[0419]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,39-4,24 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,90-1,1,79 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 112

4-(1-(6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D112)

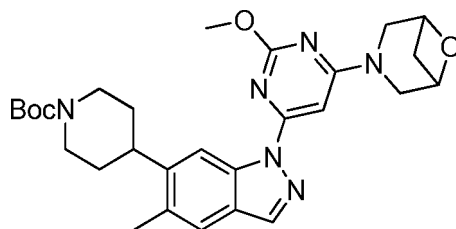


[0420]A uma solução de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (80 mg, 0,25 mmol) e 3-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (87 mg, 0,25 mmol) em tolueno (5 ml) adicionou-se CuI (143 mg, 0,753 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (159 mg, 0,750 mmol) e *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (107 mg, 0,754 mmol). A mistura resultante foi agitada a 120 °C por 3 horas. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi despejada em hidrato de amônia (30%, 20 ml) e extraída com EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC prep para resultar no composto do título (70 mg, rendimento de 52%) como um sólido branco.

[0421]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,48 (br 2H), 4,31-4,27 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 113

4-(1-(6-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D113)

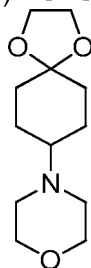


[0422]A uma solução de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (100 mg, 0,317 mmol) em tolueno (5 ml) adicionou-se 3-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano (105 mg, 0,317 mmol), CuI (60 mg, 0,32 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,00 mmol) e *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (45 mg, 0,32 mmol). A mistura resultante foi refluxada por 4 horas. Após resfriada, a mistura foi filtrada. Os filtrados foram concentrados e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (20 ml). A solução foi lavada com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (30%, 10 ml × 2), água (10 ml) e salmoura (10 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi triturado com CH<sub>3</sub>OH (5 ml) para resultar no composto do título (100 mg, rendimento de 61%) como sólido branco.

[0423]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 2H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,14-4,02 (m, 4H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 114

4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)morfolina (D114)



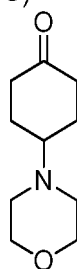
[0424]A uma solução de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (5,00 g, 32,0 mmol), morfolina (5,7 g, 64,0 mmol) e ácido acético (1,9 g, 32,0 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) adicionou-se NaBH<sub>3</sub>CN (4,0 g, 64,0 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi adicionada com H<sub>2</sub>O

(100 ml), extraída com DCM (100 ml x 2), lavada com água (100 ml x2), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para proporcionar o composto do título (7,1 g, 98%) como um sólido branco.

[0425]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,94 (s, 4H), 3,71 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,61-1,54 (m, 4H).

#### Descrição 115

4-morfolinociclo-hexanona (D115)

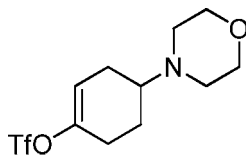


[0426]A uma solução de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)morfolina (7.0 g, 30,8 mmol) em THF (150 ml) adicionou-se 7 N de HCl aquoso (60 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas e, então 80 °C por 4 horas. A mistura de reação foi tratada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (500 ml) para ajustar o pH = 8, extraída com EtOAc (200 ml x 3), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 30/1) para proporcionar o composto do título (4,2 g, 75%) como óleo amarelo.

[0427]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,64-2,47 (m, 7H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H).

#### Descrição 116

4-morfolinociclohex-1-en-1-il trifluorometanossulfonato (D116)



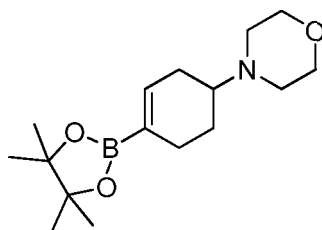
[0428]A uma solução de 4-morfolinociclo-hexanona (3,2 g, 17,49 mmol) em THF (50 ml) adicionou-se a solução de LiHMDS (1,0 M em THF, 21 ml, 20,99 mmol) por gotejamento a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C por 1 hora. 1,1,1-trifluoro-N-

fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida (6,87 g, 19,24 mmol) foi adicionado à mistura a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C por 1 hora e aquecida à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (100ml), extraída com EtOAc (100 ml x 3). A camada orgânica foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 40/1) para resultar no composto do título (4,42 g, 80%) como óleo amarelo.

[0429]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,74-5,72 (m, 1H), 3,74 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,66-2,51 (m, 5H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,26-2,02 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 1H).

#### Descrição 117

4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)morfolina (D117)

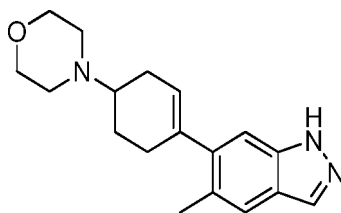


[0430]Uma mistura de 4-morfolinociclohex-1-en-1-il trifluorometanossulfonato (4,42 g, 14.03 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,28 g, 16,84 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,03 g, 1,40 mmol) e KOAc (4,12 g, 42,09 mmol) em 1,4-dioxano (100 ml) foi agitada a 110 °C de um dia para o outro sob N<sub>2</sub>. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 80/1) para resultar no composto do título (1,68 g, 41%) como um sólido marrom.

[0431]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,49-6,50 (m, 1H), 3,78 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,80-2,52 (m, 5H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,27 (s, 12H).

#### Descrição 118

4-(4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclohex-3-en-1-il)morfolina (D118)

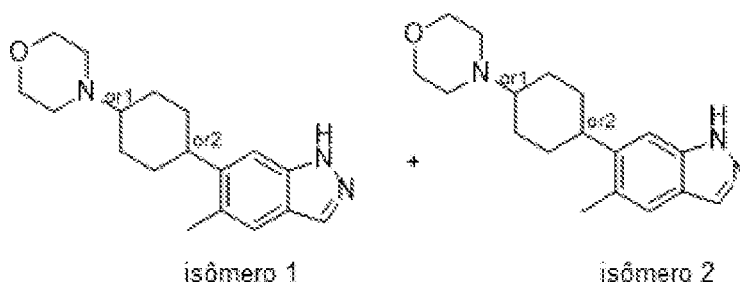


[0432] Uma mistura de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)morfolina (1,0 g, 3,41 mmol), 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (657 mg, 3,1 mmol),  $K_2CO_3$  (1,28 g, 9,3 mmol) e  $Pd(dppf)Cl_2$  (227 mg, 0,31 mmol) em 1,4-dioxano (15 ml) e  $H_2O$  (1,5 ml) foi agitada a 100 °C de um dia para o outro sob  $N_2$ . A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 30/1) para resultar no composto do título (484 mg, 48%) como um óleo amarelo.

[0433] RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,57-5,56 (m, 1H), 3,79 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 2,71-2,60 (m, 5H), 2,51-2,38 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H).

#### Descrição 119 & 120

4-(4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexil)morfolina (D119, isômero 1; D120, isômero 2)



[0434] Uma mistura de 4-(4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclohex-3-en-1-il)morfolina (484 mg, 1,63 mmol) e  $Pd/C$  (10%, 200 mg) em MeOH (15 ml) foi agitada a 50 °C por 5 dias sob  $H_2$  (50 Psi). A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 40/1) para resultar no isômero do título 1 (65 mg, 13%) e isômero 2 (80 mg, 16%) como um sólido amarelo.

## Isômero 1:

[0435]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,79 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,51 (br 4H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 4H).

[0436]LCMS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5  $\mu\text{m}$ ; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t = 2,283$  min; MS Calcd.: 299, MS Encontrada: 300  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

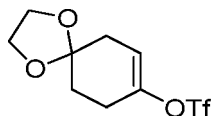
## Isômero 2:

[0437]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,79 (br 4H), 2,81-2,62 (m, 5H), 2,43-2,39 (m, 4H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 4H).

[0438]LCMS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5  $\mu\text{m}$ ; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t = 1,904$  min; MS Calcd.: 299, MS Encontrada: 300  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Descrição 121

1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il trifluorometanossulfonato (D121)



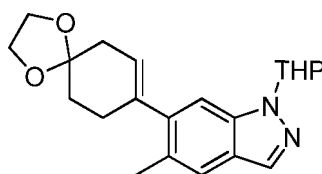
[0439]A uma solução de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (10 g, 64,1 mmol) e *N,N*-Bis(trifluorometilsulfonil)anilina (25,2 g, 70,5 mmol) em THF (150 ml) adicionou-se LiHMDS (70,5 ml, 70,5 mmol) por gotejamento sob  $\text{N}_2$  a  $-78$  °C. A mistura foi agitada a  $-78$  °C por 30 min e aquecida à temperatura ambiente. A reação foi bruscamente arrefecida com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. (150 ml) e uma mistura foi extraída com EtOAc (150 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (150 ml x 3), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (PE→PE:EtOAc=10:1) para

resultar no produto 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-iltrifluorometanossulfonato como um óleo amarelo claro. (22,9 g, quantitativo).

[0440]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,66 (t,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 3,99 (br, 4H), 2,53 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,91 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H).

#### Descrição 122

5-metil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D122)

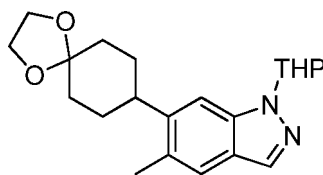


[0441]A uma solução de 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (3,0 g, 8,77 mmol), 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il trifluorometanossulfonato (3,0 g, 10,52 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,6 g, 26,30 mmol) em 1,4-dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml/10 ml) adicionou-se  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (642 mg, 0,88 mmol). A mistura foi agitada a 100 °C por 4 horas sob  $\text{N}_2$ . A mistura de reação foi despejada em água (300 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (100 ml  $\times$  3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com EtOAc: Éter de Petróleo = 1:10 a 1:3 para resultar no produto (2,3 g, 74,0% de rendimento) como um sólido branco.

[0442]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]:  $R_t = 1,30$  min; MS Calcd.: 354; MS Encontrada: 355  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 123

5-metil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D123)

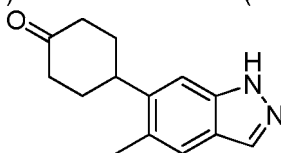


[0443] Uma mistura de 5-metil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2,3 g, 6,49 mmol) e 10% Pd/C (230 mg) em MeOH (30 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro sob H<sub>2</sub>. A mistura de reação foi filtrada e a torta filtrada foi lavada com MeOH (30 ml × 3). O filtrado foi concentrado até a secura para resultar no produto (1,8 g, 77,6% de rendimento) como um sólido branco.

[0444] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,295 min; MS Calcd: 356, MS Encontrada: 357 [M + H]<sup>+</sup>

#### Descrição 124

4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (D124)



[0445] A uma solução de 5-metil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (120 mg, 0,34 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) adicionou-se TFA (4 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura, o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). A solução foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 ml) e salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluído com EtOAc: Éter de Petróleo = 1:10 a 1:2) para resultar no produto 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (60 mg, 77,3% de rendimento) como um óleo amarelo.

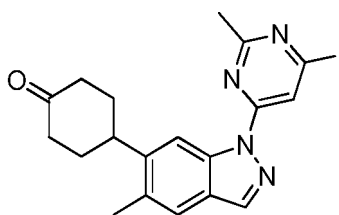
[0446] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,36~3,28 (m, 1H), 2,59~2,55 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,26~2,21 (m, 2H),

1,96~1,89 (m, 2H).

[0447]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min), Rt = 1,23 min; MS Calcd.: 228; MS Encontrada: 229 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 125

4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (D125)

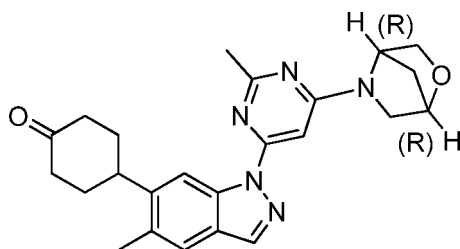


[0448]Uma solução de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (7.0 g, 30,7 mmol), 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (20,0 g, 57,8 mmol) em THF (500 ml) foi desgaseificada e, então CuI (2,0 g, 10,5 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (21,2 g, 100,00 mmol) foram adicionados. A mistura foi desgaseificada e *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (2 g, 22,7 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à rt de um dia para o outro e, então a reação foi diluída com EtOAc (500 ml). A mistura foi lavada com NH<sub>4</sub>Cl aq. (200 ml x 2) e salmoura (200 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica EtOAc:DCM = 0:100 ~ 5:100) para resultar em um sólido branco. O sólido foi recristalizado com DMF/água para resultar no produto como um sólido branco. (4,5 g, 33% de rendimento)

[0449]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,37 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,62~2,59 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,30~2,26 (m, 2H), 2,09~1,98 (m, 2H).

#### Descrição 126

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (D126)

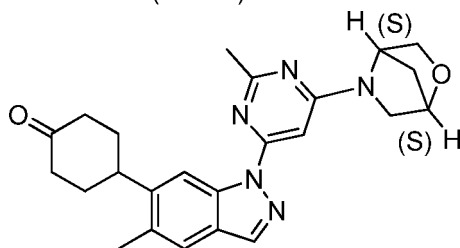


[0450] 4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (200 mg, 0,45 mmol), (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (134 mg, 1,35 mmol) e DIPEA (580 mg, 4,49 mmol) em NMP (3 ml) foram agitados a 10 °C por 15 horas. Então, a reação foi despejada em água (30 ml) e extraída com EtOAc (3 × 30 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (2 × 80 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para obter o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluído com EtOAc em PE 10% a 40%) para proporcionar o produto do título (84 mg, rendimento de 45%) como um sólido branco.

[0451] LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,406 min; MS Calcd.: 417; MS Encontrada: 418 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 127

4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (D127)



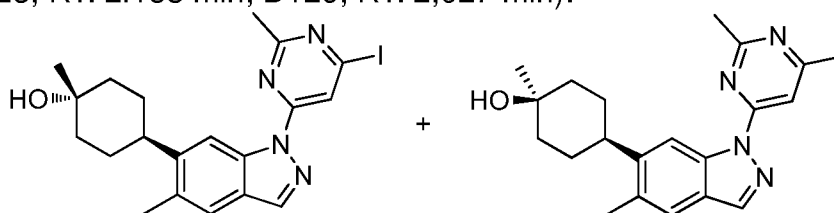
[0452] A uma solução de 4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (223 mg, 0,50 mmol), cloridrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (102 mg, 0,75 mmol) em NMP (5,0 ml) DIPEA (0,5 ml), então a mistura de reação foi agitada a 50°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em salmoura (30 ml) e uma mistura foi extraída com EtOAc (30 ml x 3). As camadas orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas a vácuo. O

produto bruto foi purificado por gel de sílica (gel de sílica: 10 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 15:1) para resultar em um sólido branco (166 mg, rendimento de = 79,6%).

[0453]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: pureza: 65,4%; Rt = 1,567 min; MS Calcd: 417, MS Encontrada: 418,0 [M + H]<sup>+</sup>.

Descrições 128 e 129

cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclohexanol (D128, RT: 2.153 min; D129, RT: 2,027 min):



[0454]Adicionou-se MeMgBr (0,4 ml, 1,2 mmol) à solução de 4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (223 mg, 0,5 mmol) em THF (5 ml) à rt e a reação foi agitada à rt por 10 min. A reação foi bruscamente arrefecida com NH<sub>4</sub>Cl sat. (20 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 20 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (EtOAc:PE = 1:3, 15 g de gel de sílica) para resultar em dois sólidos brancos.

Pico 1: 99 mg, 43% de rendimento

[0455]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 2,153 min; MS Calcd: 462, MS Encontrada: 463 [M + H]<sup>+</sup>.

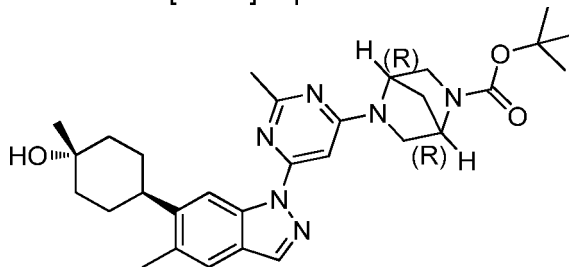
Pico 2: 80 mg, 35% de rendimento

[0456]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 2,027 min; MS Calcd: 462, MS Encontrada: 463 [M + H]<sup>+</sup>.

Descrição 130

trans-(1R,4R)-5-(6-(6-(4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-

metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (D130)

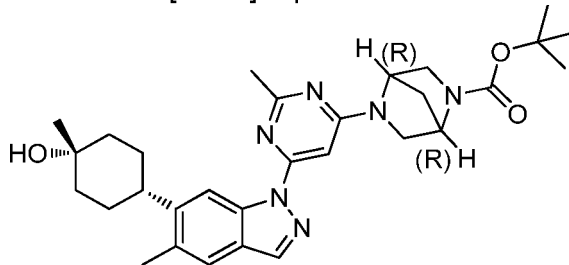


[0457] Trans-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (100 mg, 0,22 mmol), (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (128 mg, 0,66 mmol) e Et<sub>3</sub>N (111 mg, 1,11 mmol) em NMP (3 ml) foram agitados a 50 °C por 2 horas. Então, a mistura de reação foi despejada em água (30 ml) e extraída com EtOAc (3 × 20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3 × 50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto bruto foi agitado com uma solução de PE:EtOAc = 10:1 (10 ml) e filtrado para proporcionar o produto do título (100 mg, rendimento de 86%) como um sólido branco.

[0458] LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,830 min; MS Calcd: 532, MS Encontrada: 533 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 131

cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (D131)



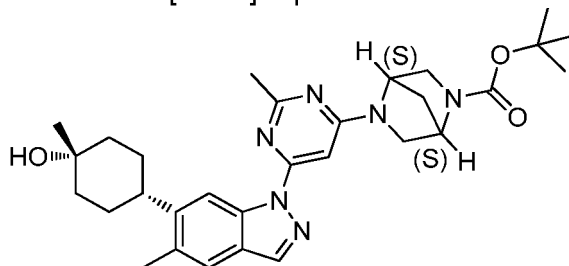
[0459] cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (100 mg, 0,22 mmol), (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (128 mg, 0,66 mmol) e Et<sub>3</sub>N (111 mg, 1,11 mmol) em NMP (3 ml) foi agitada a 50 °C por 2 horas. Então, a reação foi despejada em água (30 ml)

e a mistura foi extraída com EtOAc (3×20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3 × 50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto bruto foi agitado com uma solução de PE:EtOAc = 10:1 (10 ml) e filtrado para proporcionar o produto do título (90 mg, rendimento de 78%) como um sólido branco.

[0460]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,940 min; MS Calcd: 532, MS Encontrada: 533 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 132

cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (D132)



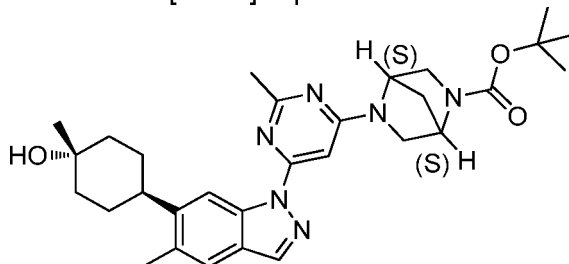
[0461]Cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (75 mg, 0,162 mmol), (1S,4S)- 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (96 mg, 0,487 mmol) e DIPEA (210 mg, 1,621 mmol) em NMP (7 ml) foi agitada a 50 °C durante o final de semana. Então, a reação foi despejada em água (40 ml) e extraída com EtOAc (3 × 40 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (3 × 120 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto bruto foi agitado com uma solução de PE: EtOAc = 10:1 (5 ml) e filtrado para proporcionar o produto do título (85 mg, rendimento de 98%) como um sólido branco.

[0462]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,66 min; MS Calcd: 532, MS Encontrada: 533 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 133

trans- 5-(6-(6-(cis-4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil- 1H-indazol-1-il)-2-

metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (D133)

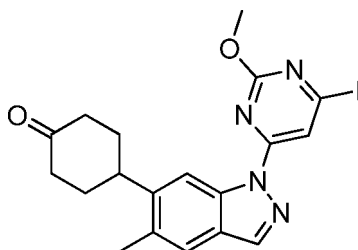


[0463] Uma solução de trans-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metil ciclo-hexanol (35 mg, 0,076 mmol), (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (60 mg, 0,3 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) em NMP (5 ml) foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. A reação foi diluída com EtOAc (50 ml) e a solução foi lavada com salmoura (3 x 50 ml). A solução orgânica foi seca e concentrada para resultar no produto bruto como um sólido branco sujo (40 mg, 99% de rendimento) que foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação adicional.

[0464] LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN (0,1% de TFA) a 5% de água (0,1% de TFA) e 95% de ACN (0,1% de TFA) em 2 min]: Rt = 1,61 min; MS Calcd.: 532, MS Encontrada: 533 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 134

4-(1-(6-Iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (D134)



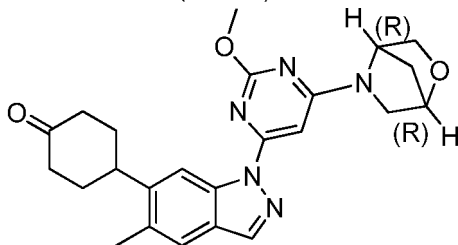
[0465] A uma suspensão de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (500 mg, 2,19 mmol), 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (1.19 g, 3.29 mmol), CuI (250 mg, 1.31 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.86 g, 8.76 mmol) em THF (10 ml) adicionou-se N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (0,25 ml). A mistura resultante foi desgaseificada com N<sub>2</sub>

três vezes e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A suspensão de reação foi despejada em 10% de  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  *aq.* (50 ml). A mistura resultante foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 × 30 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluído com PE:EtOAc = 4:1, 20 g de gel de sílica) para resultar no produto (370 mg, rendimento de 36,5%) como um sólido branco.

[0466]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,39~3,33 (m, 1H), 2,60~2,55 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,29~2,25 (m, 2H), 2,03~1,96 (m, 2H).

#### Descrição 135

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (D135)



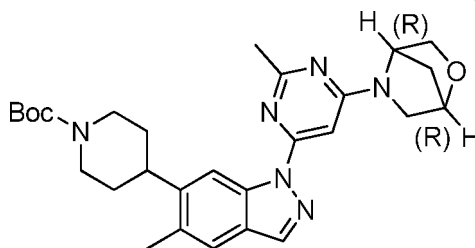
[0467]A uma solução de 4-(1-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (200 mg, 0,43 mmol) e cloridrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (117 mg, 0,86 mmol) em DMF (10 ml) adicionou-se DIPEA (222 mg, 1,72 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml) e extraída com EtOAc (30 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (EtOAc:Éter de Petróleo = 1:2, 10 g de gel de sílica) para resultar no produto (120 mg, 64% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0468]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]:  
Rt = 1,701 min; MS Calcd: 433, MS Encontrada: 434 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 136

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D136)

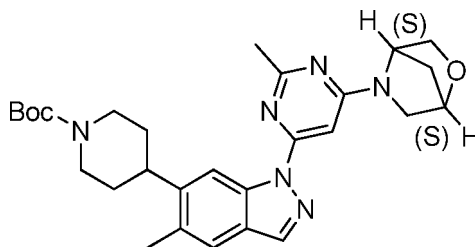


[0469]A uma solução de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,634 mmol) e (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (200 mg, 0,630 mmol) em tolueno (30 ml) foram adicionados CuI (180 mg, 0,94mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (267 mg, 1,26 mmol) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (111 mg, 1,26 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1 para resultar no produto desejado como um sólido amarelo (260 mg, rendimento: 81%).

[0470]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]:  
Rt = 1,97 min; MS Calcd: 504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 137

4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D137)



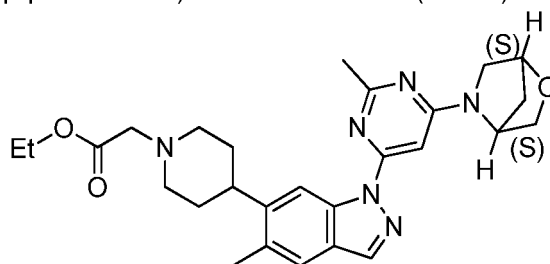
[0471]A uma solução de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de

terc-butila (200 mg, 0,634 mmol) e (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (200 mg, 0,631 mmol) em tolueno (30 ml) foram adicionados CuI (180 mg, 0,94mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (267 mg, 1,26 mmol) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (111 mg, 1,26 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h. A mistura de reação resfriada foi filtrada e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1 para resultar no produto desejado como um sólido amarelo (271 mg, rendimento: 85%).

[0472]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,93 min; MS Calcd: 504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

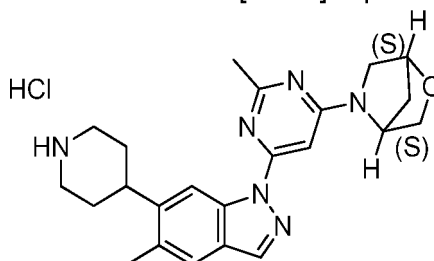
#### Descrição 138

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (D138)



#### Etapa 1:

Síntese de cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano:

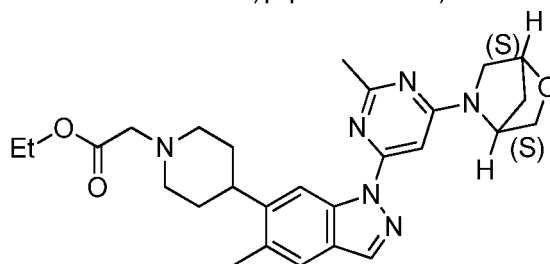


[0473]Uma mistura de 4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

(280 mg, 0,54 mmol) em HCl/EtOAc (2 M, 5 ml) foi agitada a Rt por 30 min. A mistura de reação foi concentrada para resultar no produto bruto como um sólido branco. (240 mg, produto bruto).

Etapa 2:

Síntese de 2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila

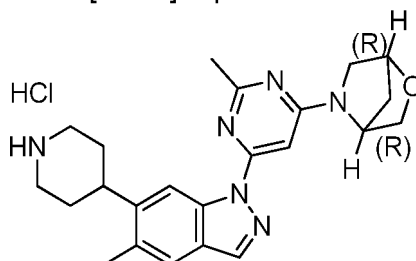


[0474]2-bromoacetato de etila (89 mg, 0,54 mmol) foi lentamente adicionado à solução de cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (120 mg, 0,27 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,3 ml) em DMF (5 ml) e a reação foi agitada à rt de um dia para o outro. A reação foi, então diluída com EtOAc (30 ml) e lavada com salmoura (50 ml x 2). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 2/1) para resultar no produto como um sólido branco (75 mg, 57% de rendimento).

Descrição 139

Etapa 1:

Cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

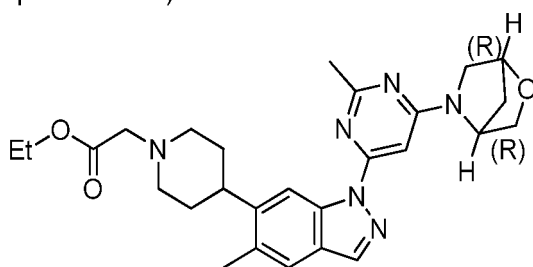


[0475]Uma mistura de 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

(270 mg, 0,41 mmol) em HCl/EtOAc (2 M, 2 ml) foi agitada a Rt por 30 min. A mistura de reação foi concentrada para resultar no produto bruto, sal HCl, como um sólido branco. (250 mg, produto bruto), que foi usado na próxima etapa sem purificações adicionais.

#### Etapa 2:

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila

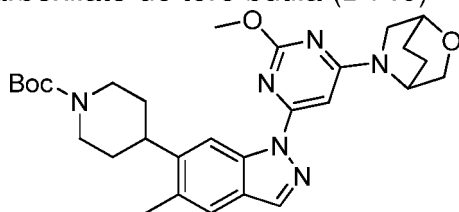


[0476]2-bromoacetato de etila (248 mg, 1,48 mmol) foi lentamente adicionado à solução de cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (200 mg, 0,45 mmol) e Et<sub>3</sub>N (250 mg, 2,47 mmol) em DMF (3 ml) e a reação foi agitada à rt por 2 h. A reação foi, então diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com salmoura (50 ml), seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (PE/EtOAc = 1/1) para resultar no produto como um sólido branco. (55 mg, 23% de rendimento).

[0477]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,29 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 140

4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D140)

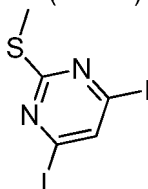


[0478] Uma mistura de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (50 mg, 0,16 mmol), 5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano (65 mg, 0,19 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (45 mg, 0,32 mmol), CuI (30 mg, 0,16 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (68 mg, 0,32 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (30 ml), lavada com salmoura (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para resultar no composto do título (64 mg) como óleo incolor.

[0479] RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,31-4,29 (m, 2H), 4,22-4,09 (m, 4H), 3,93 (s, 1H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 5H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 141

4,6-di-iodo-2-(metiltio)pirimidina (D141)

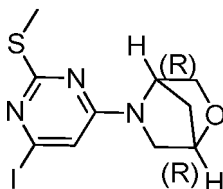


[0480] Uma mistura de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (2,0 g, 10,25 mmol) e NaI (2,0 g, 13,33 mmol) em HI (55%, 20 ml) foi agitada a 40 °C de um dia para o outro. A suspensão de reação foi despejada em água gelada (50 ml). A suspensão resultante foi filtrada. A torta de filtro foi purificada por cromatografia em gel de sílica (gel de sílica: 10 g, PE:EtOAc = 8:1) para resultar no produto como um sólido branco (3,18 g, rendimento: 82%)

[0481] LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,18 min; MS Calcd.: 378, MS Encontrada: 379 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 142

(1R,4R)-5-(6-iodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D142)

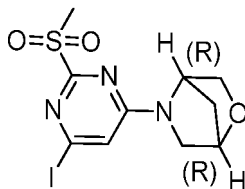


[0482]A uma solução de 4,6-di-iodo-2-(metiltio)pirimidina (500 mg, 1,32 mmol) e (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (179 mg, 1,81 mmol) em i-PrOH (10 ml) e THF (10 ml) adicionou-se DIEA (513 mg, 3,97 mmol). A reação foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. A solução de reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com EtOAc (30 ml). A mistura resultante foi lavada com salmoura (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (gel de sílica: 3 g, PE:EtOAc=3:1) para resultar no produto como um sólido branco (380 mg, rendimento: 82%)

[0483]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,64 min; MS Calcd.: 349, MS Encontrada: 350 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 143

(1R,4R)-5-(6-iodo-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D143)



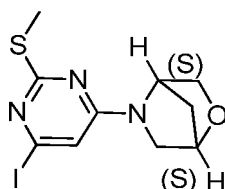
[0484]A uma solução de (1R,4R)-5-(6-iodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, 0,29 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) adicionou-se m-CPBA (99 mg, 0,57 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. PE (30 ml) foi adicionado e a suspensão resultante foi filtrada. A torta de filtro foi dissolvida com EtOAc (20 ml). A mistura resultante foi lavada com

NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 ml) e salmoura (20 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada para resultar no produto como um sólido branco (85 mg, rendimento: 78%).

[0485]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,89 min; MS Calcd.: 381, MS Encontrada: 382 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 144

(1S,4S)-5-(6-iodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D144)

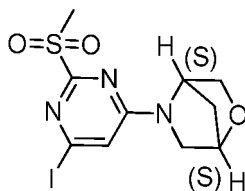


[0486]A uma solução de 4,6-di-iodo-2-(metiltio)pirimidina (500 mg, 1,32 mmol) e (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (179 mg, 1,32 mmol) em i-PrOH (10 ml) e THF (10 ml) adicionou-se DIEA (513 mg, 3,97 mmol). A reação foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. A solução de reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com EtOAc (30 ml). A mistura resultante foi lavada com salmoura (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (gel de sílica: 3 g, PE:EtOAc=3:1) para resultar no produto como um sólido branco (405 mg, rendimento: 88%)

[0487]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,63 min; MS Calcd.: 349, MS Encontrada: 350 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 145

(1S,4S)-5-(6-iodo-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D145)

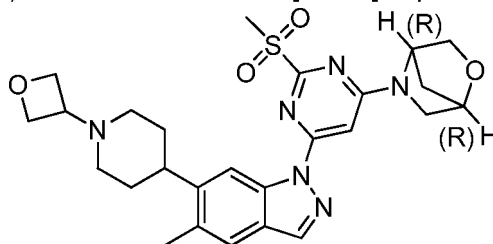


[0488]A uma solução de (1S,4S)-5-(6-iodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1] heptano (400 mg, 1,15 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) adicionou-se m-CPBA (395 mg, 2,29 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi bruscamente arrefecida com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. A mistura resultante foi lavada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (20 ml) e salmoura (20 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada para resultar no produto como um sólido branco (310 mg, rendimento: 71%).

[0489]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,92 min; MS Calcd.: 381, MS Encontrada: 382 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 146

(1R,4R)-5-(6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D146)



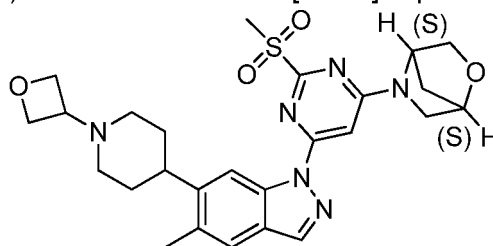
[0490]A uma suspensão de (1R,4R)-5-(6-iodo-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (80 mg, 0,21 mmol), 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (57 mg, 0,21 mmol), CuI (40 mg, 0,21 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89 mg, 0,42 mmol) em tolueno (4 ml) e THF (1 ml) adicionou-se *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (40 mg, 0,45 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada com N<sub>2</sub> três vezes. A reação foi agitada a 80 °C por 2 h. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com NH<sub>4</sub>Cl sat. (20 ml) e salmoura (20 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna (gel de sílica: 3 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> :

MeOH = 20 : 1) para resultar no produto como um sólido branco (40 mg, rendimento: 36%).

[0491]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,05 min; MS Calcd.: 524, MS Encontrada: 525 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 147

(1S,4S)-5-(6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D147)

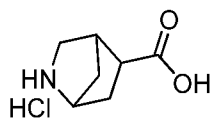


[0492]A uma suspensão de (1S,4S)-5-(6-iodo-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (112 mg, 0,29 mmol), 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (80 mg, 0,29 mmol), CuI (56 mg, 0,29 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (125 mg, 0,59 mmol) em tolueno (8 ml) e THF (8 ml) adicionou-se *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (52 mg, 0,59 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada com N<sub>2</sub> três vezes. A reação foi agitada a 80 °C por 2 h. EtOAc (30 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com NH<sub>4</sub>Cl sat. (30 ml) e salmoura (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna (gel de sílica: 3 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) para resultar no produto do título como um sólido branco (82 mg, rendimento: 53%).

[0493]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,05 min; MS Calcd.: 524, MS Encontrada: 525 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 148

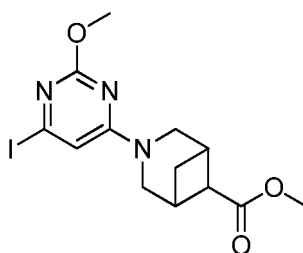
Cloridrato do ácido 2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (D148)



[0494] Uma mistura de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (150 mg, 0,622 mmol) em HCl/EtOAc (3M, 1 ml) foi agitada à rt por 2 h. A reação foi concentrada para resultar em um sólido amarelo pálido, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. (15 mg, produto bruto)

#### Descrição 149

3-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de metila (D149)

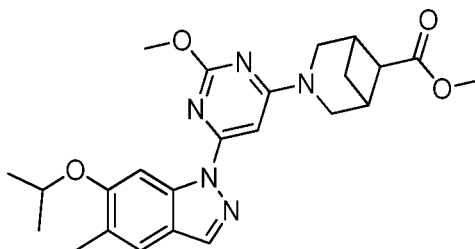


[0495] A uma solução de cloridrato de 3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de metila (150 mg, 0,78 mmol) em isopropanol (6 ml) adicionou-se 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (283 mg, 0,78 mmol) e TEA (236 mg, 2,34 mmol). A mistura foi agitada a 40 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (10 ml) e extraída com acetato de etila (10 ml x 3). Os extratos foram combinados e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo:EtOAc = 20:1 a 5:1) para resultar no composto do título (140 mg, 46%) como sólido amarelo.

[0496] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,59 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H).

#### Descrição 150

3-(6-(6-isopropoxi-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de metila (D150)

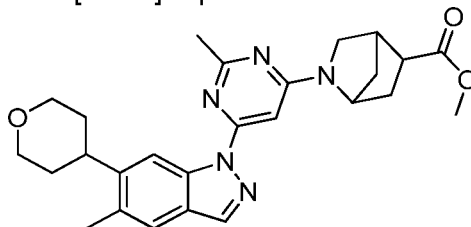


[0497] Uma mistura de 6-isopropoxi-5-metil-1H-indazol (53 mg, 0,28 mmol), metil 3-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (120 mg, 0,31 mmol),  $K_3PO_4$  (119 mg, 0,56 mmol), CuI (54 mg, 0,28 mmol) e *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (80 mg, 0,56 mmol) em tolueno (3,0 ml) foi agitada a 110 °C por 2 horas. A reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com salmoura (50 ml), seca com  $Na_2SO_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) para proporcionar o composto do título (100 mg, 79%) como um sólido amarelo.

[0498] RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,89 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,42 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

#### Descrição 151

Éster metílico do ácido 2-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (D151)

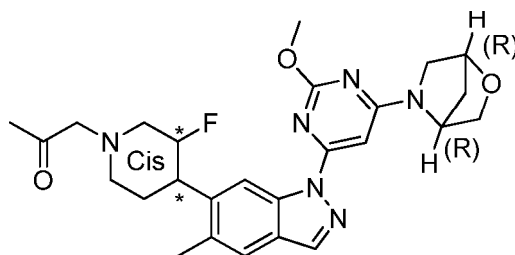


[0499] 1-(6-Iodo-2-metil-pirimidin-4-il)-5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-indazol (350 mg, 0,80 mmol), éster metílico do ácido 2-Aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (164 mg, 0,96 mmol) e DIPEA (280 mg, 2,164 mmol) em NMP (8 ml) foi agitada a 50 °C por 3 dias. Então, a reação foi despejada em água (30 ml) e extraída com EtOAc (30 ml x 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (90 ml x 3), seca

com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para obter o composto bruto (350 mg), que foi usado na próxima etapas sem purificações adicionais.

#### Descrição 152

cis-1-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ona (de Pico 1) (D152)

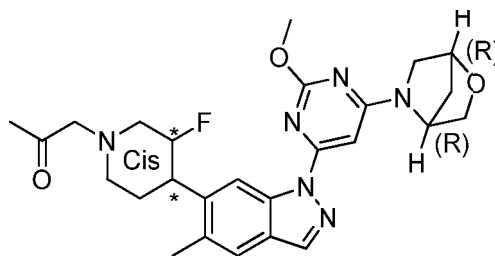


[0500]A uma solução de cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1, 140 mg, 0,32 mmol) em DMF (2 ml) adicionou-se Et<sub>3</sub>N (162 mg, 1,60 mmol) seguido de 1-bromopropan-2-ona (131 mg, 0,96 mmol). A reação foi agitada à rt por 2 h. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (2 × 50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada para resultar no produto alvo como um óleo amarelo (148 mg, rendimento: 94%).

[0501]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 3.85 min; MS Calcd.: 494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 153

cis-1-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ona (de Pico 2) (D153)

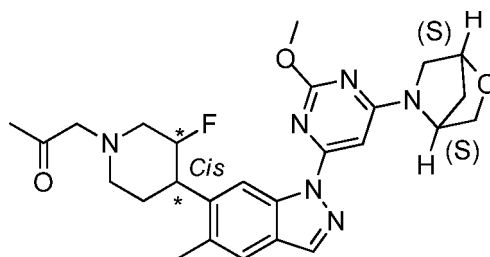


[0502]A uma solução de cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2, 145 mg, 0,33 mmol) em DMF (2 ml) adicionou-se Et<sub>3</sub>N (167 mg, 1,65 mmol) seguido de 1-bromopropan-2-ona (136 mg, 0,99 mmol). A reação foi agitada à rt por 2 h. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (2 x 50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada para resultar no produto alvo como um óleo amarelo (152 mg, rendimento: 93%).

[0503]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 3,86 min; MS Calcd.:494,2, MS Encontrada: 495,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 154

cis-1-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ona (de Pico 1) (D154)



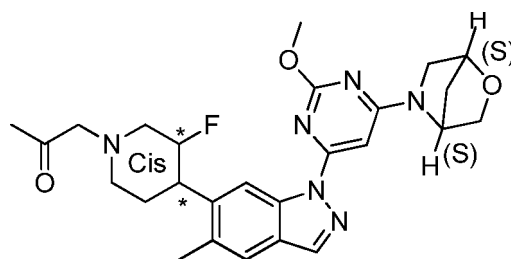
[0504]1-bromopropan-2-ona (99 mg, 0,72 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,3 ml) foram lentamente adicionados à solução de cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1, 180 mg, 0,36 mmol) em DMF (5 ml) e a reação foi agitada à rt de um dia para o outro. EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (3 x 20 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (EtOAc:PE = 2:1) para resultar no produto como um sólido branco (140 mg, rendimento: 78%).

[0505]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]:

Rt = 1,26 & 1,30 min; MS Calcd.: 494, MS Encontrada: 495,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 155

cis-1-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ona (de Pico 2) (D155)

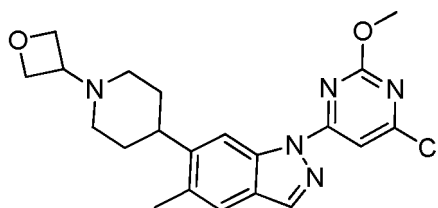


[0506]Cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2, 105 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em DMF (4 ml), Et<sub>3</sub>N (120 mg, 1,1 mmol) e 1-bromopropan-2-ona (75 mg, 0,55 mmol) foram adicionados à solução à rt. A mistura foi agitada à Rt por 3 horas. A reação foi diluída com EtOAc (50 ml). A solução foi lavada com NH<sub>4</sub>Cl sat. (100 ml x 2). A camada orgânica foi concentrada para resultar no composto do título como um óleo branco (110 mg, produto bruto)

[0507]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,16 min; MS Calcd.:494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 156

1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (D156)



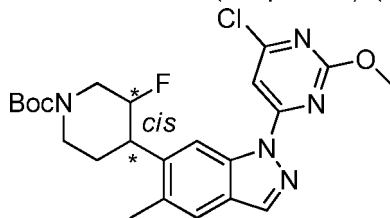
[0508]A uma solução de 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (200 mg, 0,74 mmol) e 4,6-dicloro-2-metoxipirimidinain (132 mg, 0,74 mmol) em

DMF (30 ml) adicionou-se  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (720 mg, 2.21 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 2 h. A mistura resultante foi diluída com água (100 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (3 x 100 ml) e salmoura (100 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada para render um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (PE:EtOAc = 1:2) para resultar no composto do título (120 mg, rendimento: 40%) como um sólido branco.

[0509]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]:  $R_t = 0,801$  min; MS Calcd: 413, MS Encontrada: 414  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 157

cis-4-(1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 1) (D157)

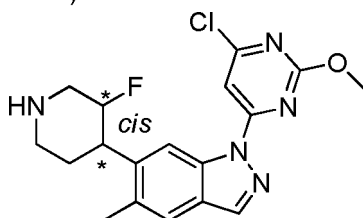


[0510]Uma mistura de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (pico 1) (300 mg, 0,9 mmol), 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (209 mg, 1,17 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (878 mg, 2.7 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml x 3). A solução orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (PE to PE:EtOAc = 20:1) para resultar em um sólido branco. (260 mg, rendimento:60%).

[0511]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 50% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 2,6 min]:  $R_t = 2,327$  min; MS Calcd: 475; MS Encontrada: 476  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 158

Cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (D158)

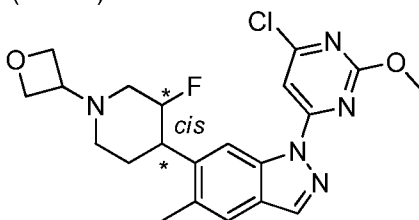


[0512]A uma solução de cis-4-(1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 1) (60 mg, 0,126 mmol) em EtOAc (2 ml) adicionou-se 3 N de HCl/ EtOAc (1 ml). A mistura foi agitada à rt por 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada para resultar no composto bruto do título (50 mg, produto bruto) como um sólido branco.

[0513]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,04 min; MS Calcd: 375; MS Encontrada: 376 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 159

cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (D159)



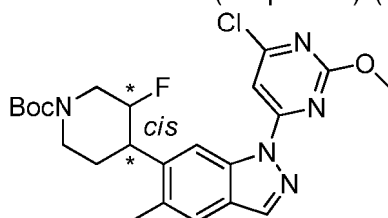
[0514]A uma mistura agitada de cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (50 mg, 0,12 mmol), oxetan-3-ona (21 mg, 0,24 mmol), peneiras moleculares 4Å (5 mg) em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml/2 ml) a 0 °C adicionou-se AcOH (2 mg, 0,033 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (15 mg, 0,24 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e o sólido foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). O filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 ml), seco, filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,

seguido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$ ) resultou no produto desejado como um sólido branco (40 mg, rendimento: 76%).

[0515]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]:  $R_t = 1,43$  min; MS Calcd: 431; MS Encontrada: 432  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 160

cis-4-(1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 2) (D160)

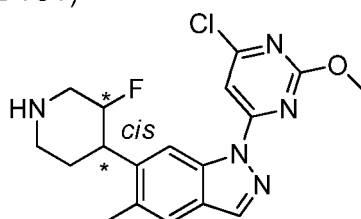


[0516]Uma mistura de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (pico 2) (300 mg, 0,9 mmol), 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (209 mg, 1,17 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (878 mg, 2,7 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml x 3). A solução orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (PE a PE:EtOAc=20:1) para resultar em um sólido branco (260 mg, rendimento: 60%).

[0517]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 40% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 2,6 min]:  $R_t = 2,3$  min; MS Calcd: 475; MS Encontrada: 476  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 161

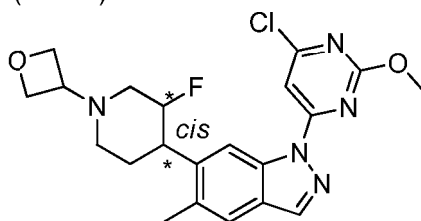
Cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (D161)



[0518]A uma solução de cis-4-(1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 2) (60 mg, 0,126 mmol) em EtOAc (2 ml) adicionou-se 3 N de HCl/ EtOAc (1 ml). A mistura foi agitada à rt por 0,5 h e concentrada para resultar no produto bruto (50 mg, produto bruto) como um sólido branco.

#### Descrição 162

cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (D162)

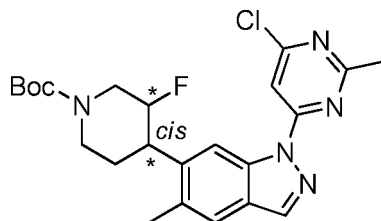


[0519]A uma mistura agitada de cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (50 mg, 0,12 mmol), oxetan-3-ona (21 mg, 0,24 mmol), peneiras moleculares 4Å (5 mg) em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml/2 ml) a 0 °C adicionou-se AcOH (2 mg, 0,033 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (15 mg, 0,24 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e o sólido foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). O filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 ml), seco, filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 40:1) resultou no produto desejado como um sólido branco (40 mg, rendimento: 76%).

[0520]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 30% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) a 5% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 95% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) em 2,6 min]: Rt = 2,51 min; MS Calcd: 431; MS Encontrada: 432 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 163

cis-4-(1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 1) (D163)

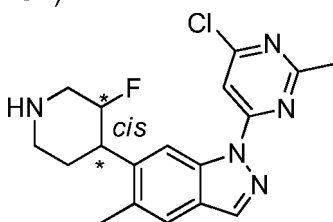


[0521] Uma mistura de cis-t3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (pico 1) (330 mg, 1 mmol), 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (178 mg, 1,1 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (652 mg, 2,0 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml x 3). A solução orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (PE a PE:EtOAc=20:1~10:1) para resultar em um sólido branco. (220 mg, rendimento: 48%).

[0522] LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 50% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 2,6 min]:  $R_t = 2,306$  min; MS Calcd: 459; MS Encontrada: 460  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 164

Cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (D164)



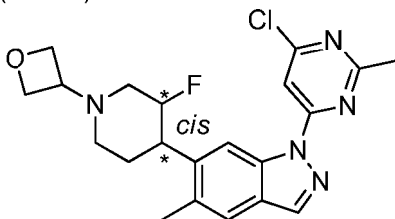
[0523] À solução de cis-4-(1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 1) (60 mg, 0,13 mmol) em EtOAc (5 ml) adicionou-se 3 N de HCl/ EtOAc (2 ml). A mistura foi agitada à rt por 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada para resultar no composto bruto do título (50 mg, produto bruto) como um sólido branco.

[0524] LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]:

Rt = 0,95 min; MS Calcd: 359; MS Encontrada: 360 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 165

cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (D165)

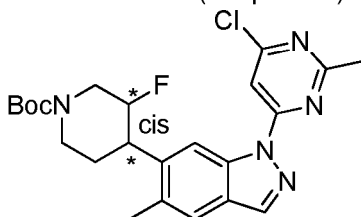


[0525]A uma mistura agitada de cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (50 mg, 0,126 mmol), oxetan-3-ona (21 mg, 0,24 mmol), peneiras moleculares 4Å (5 mg) em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml/2 ml) a 0 °C adicionou-se AcOH (2 mg, 0,033 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (15 mg, 0,24 mmol). A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro, filtrada e lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). A parte orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 ml), seca e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 40:1) resultou no produto desejado como um sólido branco (40 mg, rendimento: 76%).

[0526]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 50% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) a 5% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 95% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) em 2,6 min]: Rt = 1,816 min; MS Calcd: 415; MS Encontrada: 416 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 166

cis-4-(1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 2) (D166)



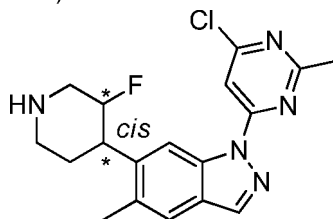
[0527]Uma mistura de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-

carboxilato de terc-butila (pico 2) (300 mg, 0,9 mmol), 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (190 mg, 1,17 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (878 mg, 2,7 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 50 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml x3). A solução orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (PE a PE:EtOAc=20:1) para resultar em um sólido branco. (200 mg, rendimento: 48%).

[0528]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 50% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 2,6 min]:  $R_t = 2,35$  min; MS Calcd: 459; MS Encontrada: 460  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 167

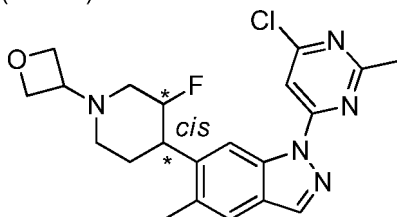
Cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (D167)



[0529]A uma solução de cis-4-(1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de pico 2) (60 mg, 0,13 mmol) em EtOAc (2 ml) adicionou-se 3 N de HCl/ EtOAc (1 ml). A mistura foi agitada à rt por 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada para resultar no composto bruto do título (50 mg, produto bruto) como um sólido branco.

#### Descrição 168

cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (D168)



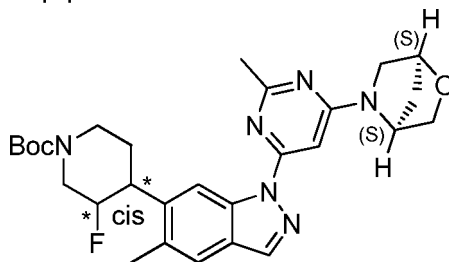
[0530]A uma mistura agitada de cloridrato de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-

4-il)-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (50 mg, 0,126 mmol), oxetan-3-ona (21 mg, 0,24 mmol), peneiras moleculares 4Å (5 mg) em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml/2 ml) a 0 °C adicionou-se AcOH (2 mg, 0,033 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (15 mg, 0,24 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e o sólido foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). O filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 ml), seco, filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 40:1) resultou no produto desejado como um sólido branco (40 mg, rendimento: 76%).

[0531]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 30% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) a 5% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 95% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) em 2,6 min]: Rt = 2,43 min; MS Calcd: 415; MS Encontrada: 416 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 169

4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (D169)



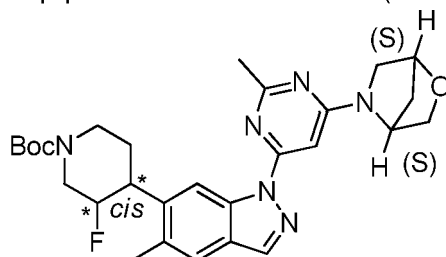
[0532]A uma solução de 3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (pico 1) (50 mg, 0,15 mmol) e (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (48 mg, 0,15 mmol) em tolueno (30 ml) adicionou-se CuI (44 mg, 0,23 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (80 mg, 0,30 mmol) e N,N'-dimetiletilenodiamina (27 mg, 0,30 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml), NH<sub>4</sub>OH (20 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi separada e a camada aq. foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com PE/EtOAc = 10/1 para resultar no produto desejado como um sólido branco (75 mg, rendimento: 96%).

[0533]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]: pureza 91%, Rt = 1,79 min; MS Calcd: 522, MS Encontrada: 523 [M + H]<sup>+</sup>

#### Descrição 170

4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (D170)



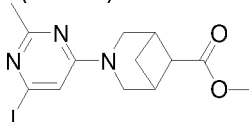
[0534]A uma solução de 3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (pico 2) (50 mg, 0,15 mmol) e (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (48 mg, 0,15 mmol) em tolueno (30 ml) adicionou-se CuI (44 mg, 0,23 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (80 mg, 0,30 mmol) e N,N'-dimetiletilenodiamina (27 mg, 0,30 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml), NH<sub>4</sub>OH (20 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi separada e a camada aq. foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com PE/EtOAc = 2/1 para resultar no produto desejado como um sólido branco (60 mg, rendimento: 76%).

[0535]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]: pureza 88%]: Rt = 1,80 min; MS Calcd: 522, MS Encontrada: 523 [M + H]<sup>+</sup>

#### Descrição 171

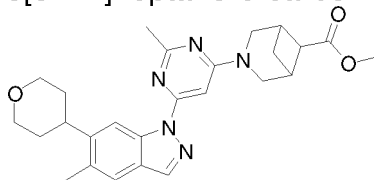
Éster metílico do ácido 3-(6-Iodo-2-metil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (D171)



[0536]A uma solução de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (345 mg, 1,0 mmol) em NMP (3 ml) adicionou-se éster metílico do ácido 3-Aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (150 mg, 1,0 mmol), TEA (874 mg, 8,65 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 40 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (10 ml), extraída com EtOAc (5 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas, concentradas. O resíduo foi purificado por SGC (PE:EtOAc=5:1) para resultar no produto do título como um óleo amarelo. (200 mg, rendimento: 52%) que foi usado diretamente.

#### Descrição 172

Éster metílico do ácido 3-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (D172)



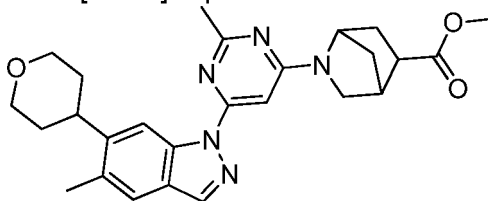
[0537]A uma solução de éster metílico do ácido 3-(6-Iodo-2-metil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (160 mg, 0,49 mmol) e 5-Metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-indazol (150 mg, 0,69 mmol) em tolueno (10 ml) adicionou-se CuI (132 mg, 0,69 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,82 mmol) à temperatura ambiente. Após a adição, N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (72 mg, 0,82 mmol) foi adicionado sob proteção de N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada a 70 °C de um dia para o outro. A

mistura de reação foi despejada em água (20 ml), extraída com EtOAc (10 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas para resultar em um óleo amarelo. O resíduo foi usado na próxima etapa sem purificação adicional (250 mg, produto bruto).

[0538]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min, pureza: 44%]: Rt = 1,61 min; MS Calcd: 461, MS Encontrada: 462 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 173

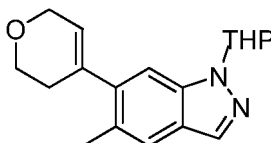
Éster metílico do ácido 2-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (D173)



[0539]1-(6-Iodo-2-metil-pirimidin-4-il)-5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-indazol (350 mg, 0,80 mmol), éster metílico do ácido 2-Aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (164 mg, 0,96 mmol) e DIPEA (280 mg, 2,164 mmol) em NMP (8 ml) foram agitados a 50 °C por 3 dias. Então, a reação foi despejada em água (30 ml) e extraída com EtOAc (30 ml × 3). A fase orgânica foi lavada com salmoura (90 ml × 3), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para obter o composto bruto (350 mg, % de rendimento)

#### Descrição 174

6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D174)



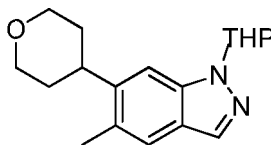
[0540]A uma solução de 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2 g, 6,78 mmol) e 2-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano (1,7 g, 8,14 mmol) em 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (50 ml/5 ml) adicionou-se Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 g, 27,12 mmol) à temperatura ambiente. Então, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (240 mg, 0,339 mmol) foi adicionado sob proteção de N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi aquecida a 90 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (150 ml), extraída com EtOAc (50 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas, concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (EtOAc:Éter de Petróleo = 1:10) para resultar no produto como um sólido branco (1.4 g, 70% de rendimento).

[0541]LC-MS [fase móvel: de 40% de água (0,1% de FA) e 60% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,157 min; MS Calcd.: 298; MS Encontrada: 299,0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 175

5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (D175)

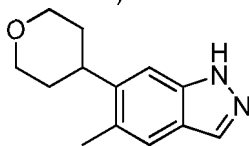


[0542]A uma solução de 6-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (700 mg, 2.35 mmol) em MeOH (5 ml) adicionou-se 10% de Pd/C (50 mg). A mistura foi agitada à rt de um dia para o outro sob atmosfera de H<sub>2</sub>. A mistura de reação foi filtrada através de um pouco de celite, lavada com EtOAc (5 ml), o filtrado foi concentrado para resultar no produto como um sólido branco (600 mg, 85% de rendimento).

[0543]LC-MS [fase móvel: de 40% de água (0,1% de FA) e 60% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,100 min; MS Calcd.: 300; MS Encontrada: 301 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 176

## 5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (D176)

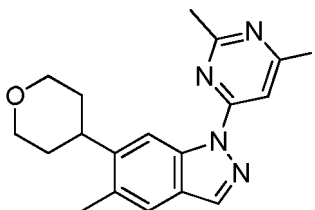


[0544]A uma solução de 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (600 mg, 2 mmol) em DCM (10 ml) adicionou-se TFA (5 ml) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 30 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em DCM (10 ml), lavado com NaHCO<sub>3</sub> aq. (20 ml), salmoura (10 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (EtOAc:Éter de Petróleo = 1:1) para resultar no produto como um sólido branco (300 mg, 70% de rendimento).

[0545]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,020 min; MS Calcd.: 216; MS Encontrada: 217 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 177

1-(6-Iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (D177)



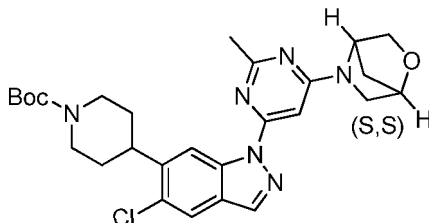
[0546]A uma solução de 5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (340 mg, 1,57 mmol) e 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (1,63 g, 4,72 mmol) em THF (60 ml) adicionou-se CuI (299 mg, 1,57 mmol) seguido de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,33 g, 6,29 mmol) e N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (277 mg, 3,14 mmol). A mistura resultante foi degaseificada com N<sub>2</sub> três vezes. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. EtOAc (100 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com salmoura (2 × 100 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi

purificado por cromatografia em gel de sílica (eluído com PE:EtOAc = 4:1, 20 g de gel de sílica) para resultar no produto (640 mg, rendimento de 93,7%) como um sólido branco.

[0547]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2 min]: Rt = 1,73 min; MS Calcd.: 434, MS Encontrada: 435 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 178

(1S,4S)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D178)



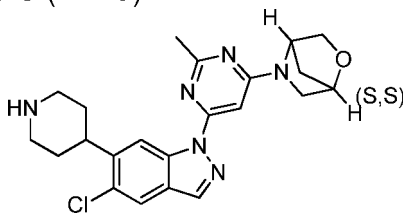
[0548]A uma suspensão de 4-(5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (150 mg, 0,45 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (142 mg, 0,45 mmol), N,N'-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (64 mg, 0,45 mmol), CuI (43 mg, 0,23 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (191 mg, 0,90 mmol) em tolueno (4 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas. Então, a mistura de reação foi diluída com 60 ml de EtOAc e lavada com água (30 ml), NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (2 ml) e salmoura (30 ml). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH = 40:1) para resultar no composto (190 mg, 81%) como um sólido amarelo.

[0549]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

#### Descrição 179

(1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-

oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D179)

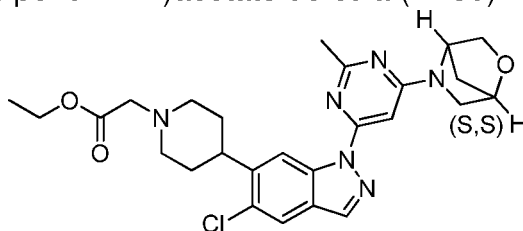


[0550]A uma solução de (1S,4S)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (190 mg, 0,363 mmol) em DCM (4 ml) adicionou-se TFA (1 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi diluída com DCM (30 ml) e água (20 ml), para ajustar o pH > 7 por NaHCO<sub>3</sub> sat., extraída com DCM (30 ml x 2). A camada orgânica foi lavada com salmoura (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para resultar no composto do título (153 mg, 100%) como um sólido amarelo.

[0551]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,95 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,32(s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 3H), 3,38-3,20 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16-1,88 (m, 8H).

#### Descrição 180

(1S,4S)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (D180)



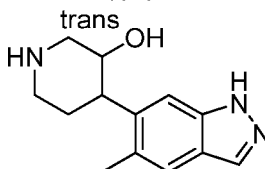
[0552]A uma solução de (1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (153 mg, 0,36 mmol) e TEA (181 mg, 1,8 mmol) em DMF (4 ml) adicionou-se bromoacetato de etila (180 mg, 1,08 mmol) em DMF (0,5 ml) a 0 °C. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com água (20 ml) e salmoura (20 ml). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e

concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH = 40:1) para resultar no produto do título (165 mg, 89%) como um sólido amarelo.

[0553]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,34(s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 3H).

#### Descrição 181

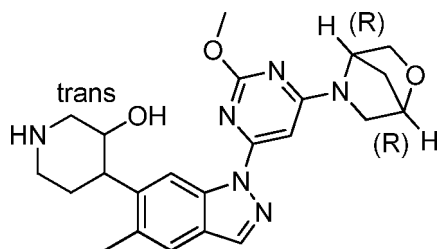
3-trans-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (D181)



[0554]A uma solução de 3-trans-3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,0 g, 2,41 mmol) em MeOH (5.0 ml) adicionou-se HCl/1,4-dioxano (10 ml, 6 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (50 ml) e Amberlyst (R) A21 (3,0 g) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar o composto do título (510 mg, 67%) como um sólido branco. LCMS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5  $\mu\text{m}$ ; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t = 1,321$  min; MS Calcd.: 231, MS Encontrada: 232  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 182

3-trans-(1R,4R)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (D182)

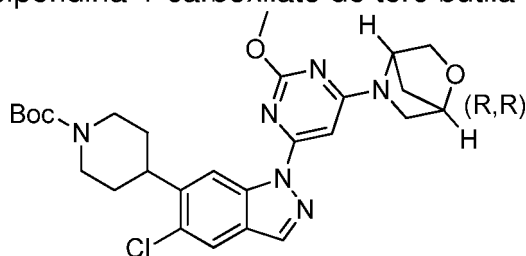


[0555] Uma mistura de 3-trans-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (400 mg, 1,73 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (577 mg, 1,73 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (242 mg, 1,73 mmol), CuI (165 mg, 0,87 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (733 mg, 3,46 mmol) em tolueno (10 ml) e DMSO (4 ml) foi agitada a 100 °C por 3 horas. A reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (30 ml x 2), salmoura (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 10/1) para resultar no composto do título (180 mg, 24%) como um sólido branco.

[0556] LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 1,836 min; MS Calcd.: 436, MS Encontrada: 437 [M + H]<sup>+</sup>.

### Descrição 183

(1R,4R)- 4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D183)



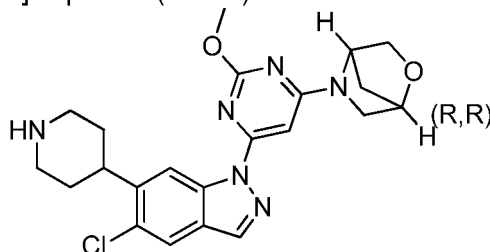
[0557] A uma suspensão de 4-(5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (150 mg, 0,44 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (178 mg, 0,53 mmol), *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (62 mg, 0,44 mmol), CuI (44 mg, 0,23 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (188 mg, 0,89 mmol) em

tolueno (5 ml) foi agitada a 100 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub> por 2 horas. Então, a mistura de reação foi diluída com 150 ml de EtOAc e lavada com salmoura (30 ml x 3). As camadas orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para resultar no composto (176 mg, 73%) como um sólido amarelo.

[0558]LC-MS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; 5 a 95% positivo, taxa de fluxo: 1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]: Rt = 2,938 min; MS Calcd.: 540, MS Encontrada: 541 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 184

(1R,4R)- 5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D184)

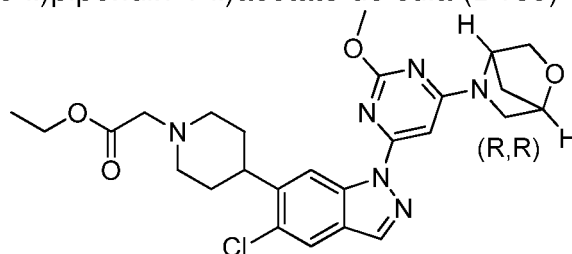


[0559]A uma solução de (1R,4R)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (176 mg, 0,32 mmol) em DCM (10 ml) adicionou-se TFA (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. NaHCO<sub>3</sub> sat. foi adicionado à mistura para ajustar o pH = 7~8. A mistura foi diluída com DCM (30 ml), lavada com salmoura (10 ml x 3). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para resultar no composto do título (139 mg, 95%) como um sólido amarelo.

[0560]LC-MS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; 5 a 95% positivo, taxa de fluxo: 1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]: Rt = 1,996 min; MS Calcd.: 440, MS Encontrada: 441 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 185

(1R,4R)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (D185)

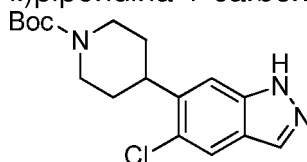


[0561]A uma solução de (1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (136 mg, 0,31 mmol) em DMF (5 ml) adicionou-se bromoacetato de etila (155 mg, 0,93 mmol) e TEA (156 mg, 1,55 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (150 ml), lavada com salmoura (30 ml x 3). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (éter de petróleo/EtOAc = 2:5) para resultar no composto do título (43 mg, 26%) como um óleo amarelo.

[0562]LC-MS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; 5 a 95% positivo, taxa de fluxo: 1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]: Rt = 2,735 min; MS Calcd.: 526, MS Encontrada: 527 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 186

4-(5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D186)



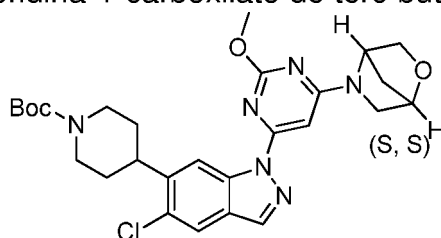
[0563]A uma solução de 5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol (730 mg, 3 mmol) em MeOH (10 ml) adicionou-se KOH (506 mg, 9 mmol, em 10 ml de H<sub>2</sub>O) e (Boc)<sub>2</sub>O (809 mg, 3,71 mmol) sob banho de gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi adicionada em H<sub>2</sub>O (50 ml), extraída com EtOAc (30\*3 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada. O

produto bruto foi purificado por cromatografia flash (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para render o composto do título (545 mg, 52%) como um sólido amarelo.

[0564]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,36 (br 1H), 8,00 (br, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,28 (br, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,89 (br, 2H), 1,96 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 1,64 (br, 2H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 187

(1S,4S)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D187)

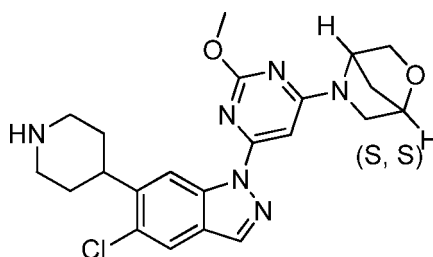


[0565]Uma mistura de 4-(5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,6 mmol) e (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (217 mg, 0,65 mmol), CuI (57 mg, 0,3 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (254 mg, 1,2 mmol) e *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (85 mg, 0,6 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 3 horas. A mistura foi diluída com 50 ml de EtOAc e lavada com  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  (30 ml x 3). A camada orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para resultar no composto do título (263 mg, 81%) como um sólido branco.

[0566]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,54 (br 1H), 5,26 (br, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,30 (br, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,98 (d,  $J = 11,6$  Hz, 4H), 1,61 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 188

(1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D188)

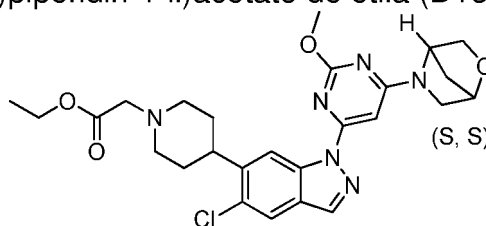


[0567]A uma solução de (1S,4S)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (263 mg, 0,48 mmol) em DCM (4 ml) adicionou-se TFA (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. NaHCO<sub>3</sub> sat. foi adicionado à mistura para ajustar o pH > 7. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 ml), extraída com EtOAc (30 ml x 3). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para resultar no composto do título (215 mg, 100%) como um sólido branco.

[0568]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,55 (br, 1H), 5,28 (br, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 5H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,07-2,00 (m, 5H).

#### Descrição 189

(1S,4S)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (D189)



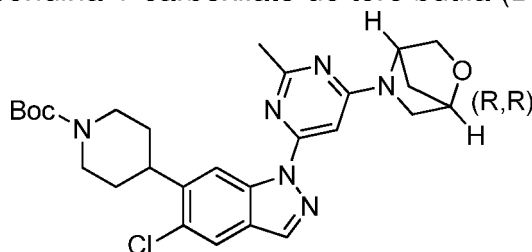
[0569]A uma solução de (1S,4S)- 5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (215 mg, 0,49 mmol) em DMF (5 ml) adicionou-se bromoacetato de etila (243 mg, 1.46 mmol) e TEA (245 mg, 2,43 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 ml) e extraída com EtOA (30 ml x 3). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo/EtOAc = 1/2) para resultar no

composto do título (181 mg, 70%) como um sólido branco.

[0570]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,54 (br, 1H), 5,27 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,21 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,13-3,10 (m, 3H), 2,43 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 2,03-1,87 (m, 6H), 1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

#### Descrição 190

(1R,4R)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D190)

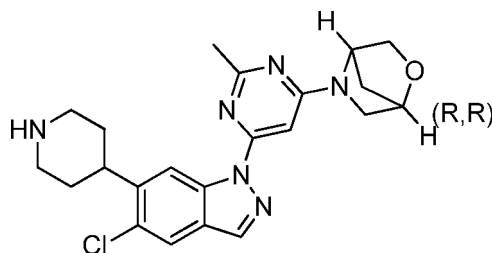


[0571]Uma suspensão de 4-(5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,59 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (207 mg, 0,65 mmol), *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (84 mg, 0,59 mmol), CuI (57 mg, 0,30 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (250 mg, 1,18 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 h. Então, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) e salmoura (30 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para resultar no composto (281 mg, 91%) como um óleo amarelo.

[0572]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,68 (br 1H), 5,36 (br 1H), 4,79 (s, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,64-3,49 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

#### Descrição 191

(1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D191)

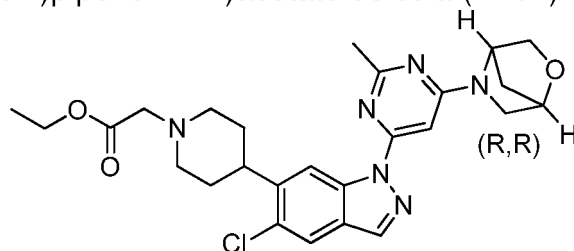


[0573] Uma solução de (1R,4R)-terc-butil 4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato (281 mg, 0,536 mmol) em TFA/DCM (6 ml, v/v = 1/1) foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com NaHCO<sub>3</sub> Sat. a pH = 7 ~ 8, extraída com DCM (20 ml x 3). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para resultar no composto bruto (280 mg, 100%) como um sólido amarelo.

[0574] LC-MS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; 5 a 95% positivo, taxa de fluxo: 1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]: Rt = 1,977 min; MS Calcd.: 424, MS Encontrada: 425 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 192

(1R,4R)- 2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (D192)



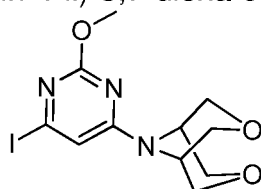
[0575] A uma solução de (1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (280 mg, 0,66 mmol) em DMF (5 ml) adicionou-se bromoacetato de etila (330 mg, 1,98 mmol) e TEA (333 mg, 3,30 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (20 ml), extraída com EtOAc (50 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 20:1) para resultar no composto do título (188 mg, 56%) como um sólido branco.

[0576]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,65 (br 1H), 5,33 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,23 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,91 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,17-3,09 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (t,  $J = 10$  Hz, 2H), 2,04-1,91 (m, 6H), 1,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

#### Descrição 193

9-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (D193)

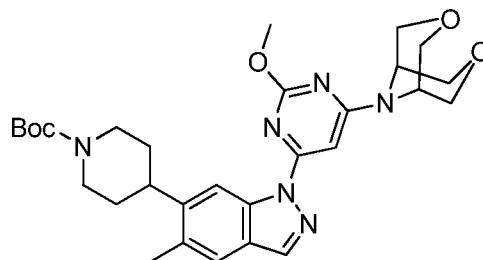


[0577]Uma mistura de oxalato de 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (100 mg, 0,775 mmol), 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (280 mg, 3,33 mmol) e TEA (235 mg, 2,33 mmol) em 4 ml de *i*-PrOH e 2 ml de DMF foi agitada a 35 °C por 12 h e 100 °C por 6 h. A solução foi despejada em  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) e extraída com EtOAc (30 ml x 2). A camada orgânica foi lavada com 30 ml de salmoura, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para resultar no composto do título (100 mg, 35%) como sólido amarelo.

[0578]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,58 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 5H), 3,94-3,89 (m, 8H).

#### Descrição 194

4-(1-(6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D194)

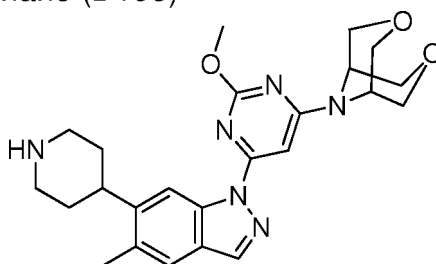


[0579]Uma mistura de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (119 mg, 0,38 mmol), 9-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (60 mg, 0,16 mmol) e CsCO<sub>3</sub> (124 mg, 0,38 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada a 85 °C por 5 horas. A mistura foi adicionada a EtOAc (80 ml), lavada com H<sub>2</sub>O (30 ml x 3). As fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para resultar no composto (40 mg, 38%) como um óleo incolor.

[0580]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 2.1 x 50 mm; Waters ACQUITY UPLC BEH; fase móvel: B (ACN); A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); taxa de fluxo: 1,5 ml/min; gradiente (B%) em 4 min]: Rt = 2,694 min; MS Calcd.: 550, MS Encontrada: 551 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 195

9-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (D195)



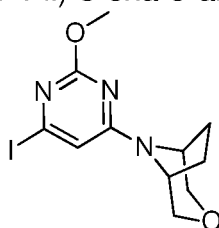
[0581]A uma solução de 4-(1-(6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (40 mg, 0,07 mmol) em TFA (1 ml) e DCM (4 ml) foi agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura adicionou-se H<sub>2</sub>O (20 ml), extraída com EtOAc (30 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada

para resultar no composto (32 mg, 98%) como sólido amarelo.

[0582]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm; Diamonsil plus ; fase móvel: B (ACN; A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); taxa de fluxo: 1,5 ml/min; gradiente (B%) em 4 min]: Rt = 1,874 min; MS Calcd.:450, MS Encontrada: 451 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 196

8-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (D196)

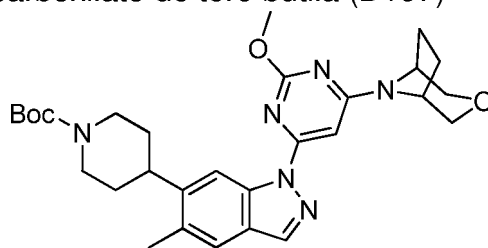


[0583]A uma solução de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (1.09 g, 3,33 mmol), 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (500 mg, 3,33 mmol) e TEA (1,35 g, 13,32 mmol) em i-PrOH (10 ml) e DMSO (4 ml) foi agitada a 25 °C de um dia para o outro. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (20 ml) e extraída com EtOAc (20 ml x 3). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 7/1) para resultar no composto do título (930 mg, 78%) como sólido amarelo.

[0584]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,55 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 3H), 3,63-3,60 (m, 3H), 2,12-2,10 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H).

#### Descrição 197

4-(1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (D197)



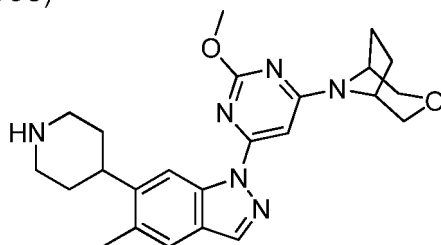
[0585]Uma mistura de 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (200

mg, 0,64 mmol), 8-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (242 mg, 0,70 mmol), *N,N*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (180 mg, 1,27 mmol), CuI (121 mg, 0,63 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (269 mg, 1,27 mmol) em tolueno (8 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura foi diluída com 15 ml de H<sub>2</sub>O e NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (5 ml) e extraída com EtOAc (20 ml x2). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para resultar no composto do título (269 mg, 79%) como um óleo incolor.

[0586]LCMS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min. 05-95-POS; 5 a 95% positivo, taxa de fluxo: 1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]: Rt = 2,958 min; MS Calcd.: 534, MS Encontrada: 535 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 198

8-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (D198)



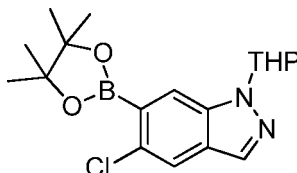
[0587]A uma mistura de 4-(1-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (269 mg, 0,504 mmol) em DCM (4 ml) adicionou-se HCl/Et<sub>2</sub>O (2 M, 2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 20 ml de MeOH e tratada com resina Amberlyst A-21 por 15 minutos. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado para resultar no composto do título (230 mg, 100%) como sólido branco.

[0588]LCMS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OA + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min. 05-95-POS; 5 a 95% positivo, fluxo 1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]: Rt =

2,089 min; MS Calcd.: 434, MS Encontrada: 435 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 199

5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (D199)

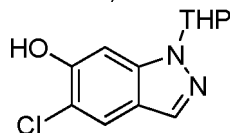


[0589]A uma solução de 6-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (5 g, 15,87 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,84 g, 19,04 mmol) e CH<sub>3</sub>COOK (6,23 g, 63,48 mmol) em (100 ml) de dioxano adicionou-se Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,17 g, 1,58 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 2 horas. A mistura foi concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 ) para proporcionar o composto do título (4.0 g, 70%) como um sólido amarelo.

[0590]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,27 (s, 12H).

#### Descrição 200

5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ol (D200)



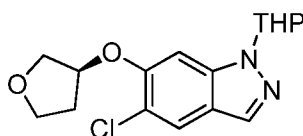
[0591]A uma solução de 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (4,0 g, 11,02 mmol) em 12 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, adicionou-se 10 ml de ácido acético em 100 ml de THF. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Água (20 ml) foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc (20 ml x 2). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 ) para proporcionar o composto

do título (2,51 g, 91%) como um sólido amarelo.

[0592]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,63-5,59 (m, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 3H).

#### Descrição 201

5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (D201)

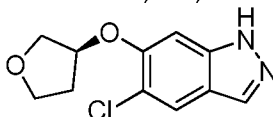


[0593]A uma solução de 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ol (450 mg, 1,8 mmol), (R)-tetra-hidrofuran-3-ol (157 mg, 1,8 mmol) e  $\text{PPh}_3$  (566 mg, 2,2 mmol) em THF (6 ml), adicionou-se DIAD (444 mg, 2,2 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) e extraída com EtOAc (30 ml x 3). Os extratos foram combinados e secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A fase orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 2/1 ) para resultar no composto do título (400 mg, 69%) como óleo amarelo.

[0594]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,88-5,86 (m, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 5H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,79-2,15 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 3H).

#### Descrição 202

(S)-5-cloro-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (D202)



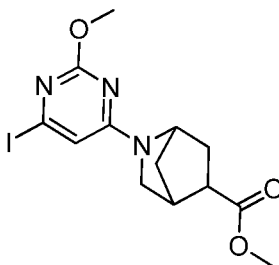
[0595]Uma mistura de 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (300 mg, 0,93 mmol) em DCM (6 ml) e TFA (6 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada. O produto

bruto foi purificado por HPLC prep para resultar no composto do título (45 mg, 20%) como óleo amarelo.

[0596]NMR de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,97 (br 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 3,97-3,76 (m, 4H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H).

#### Descrição 203

2-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (D203)

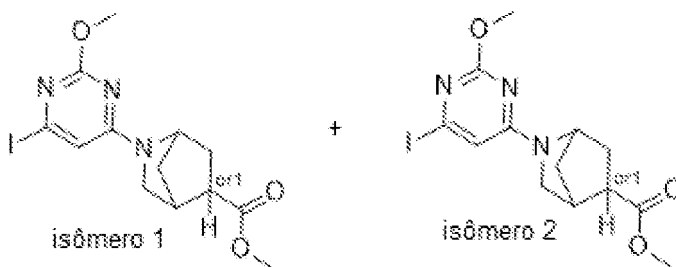


[0597]A uma solução de 1 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (750 mg, 2,07 mmol) e cloridrato de 2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (398 mg, 2,07 mmol) em i-PrOH (12 ml) adicionou-se TEA (628 mg, 6,21 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 to 3/2) para resultar no composto do título (639 mg, 78%) como óleo amarelo.

[0598]NMR de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,52 (s, 0,4H), 6,31 (s, 0,6H), 4,88 (s, 1 H), 4,16 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,53-3,33 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H).

#### Descrições 204 e 205

2-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (D204, isômero 1; D205, isômero 2)



[0599] 2-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (639 mg) foi separado por HPLC prep quiral para proporcionar o isômero 1 (239 mg, 37%) e o isômero 2 (215 mg, 34%).

[0600] HPLC prep quiral [coluna: Chiralpak IA; 5 µm 20 x 150 mm; Fase: CO<sub>2</sub>:EtOH = 90:10, taxa de fluxo: 10 ml/min; Comprimento de onda: 230 nm).

Isômero 1, D204

[0601] NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,51 (s, 0,4H), 6,29 (s, 0,6H), 4,87 (s, 1 H), 4,14 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,49-3,28 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,59-2,58 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H).

[0602] HPLC Quiral (Chiralpak ID 5 µm 4,6 x 250 mm; Fase: Hex:EtOH = 90:10; Taxa de fluxo: 1,0 ml/min; Comprimento de onda: 230 nm; Temperatura: 30 °C): Rt = 11,802 min.

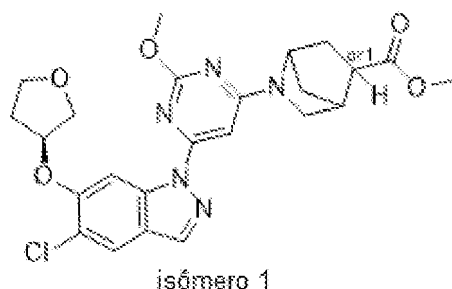
Isômero 2, D205

[0603] NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,51 (s, 0,4H), 6,29 (s, 0,6H), 4,87 (s, 1 H), 4,13 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,49-3,28 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,59-2,58 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H).

[0604] HPLC Quiral (Chiralpak ID 5 µm 4,6 x 250 mm; Fase: Hex:EtOH = 90:10; Taxa de fluxo: 1,0 ml/min; Comprimento de onda: 230 nm; Temperatura: 30 °C): Rt = 13,409 min.

Descrição 206

2-(6-(5-cloro-6-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 1) (D206)

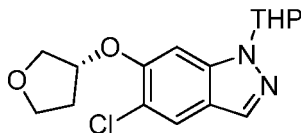


[0605] Uma mistura de (S)-5-cloro-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (45 mg, 0,19 mmol), (5R)-2-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 1) (82 mg, 0,21 mmol), N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (54 mg, 0,38 mmol), CuI (36 mg, 0,19 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (81 mg, 0,38 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com salmoura (40 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para resultar no composto do título (28 mg, 29%) como óleo amarelo.

[0606] NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,70-6,48 (m, 1H), 5,09 (br 1H), 4,13-3,94 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 1H), 2,96 (br 1H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 2H).

#### Descrição 207

5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (D207)



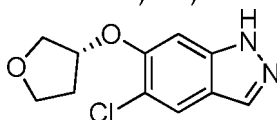
[0607] A uma solução de 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ol (450 mg, 1,8 mmol), (S)-tetra-hidrofuran-3-ol (157 mg, 1,8 mmol), PPh<sub>3</sub> (566 mg, 2,2 mmol) em 6 ml de THF a 0 °C adicionou-se DIAD (444 mg, 2,2 mmol). A reação foi agitada a 0 °C à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com EtOAc (50 ml), lavada com água (50 ml x 2), concentrada com gel de sílica. O

produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para proporcionar o composto do título (500 mg, 87%) como óleo amarelo.

[0608]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,88-5,86 (m, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 5H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,79-2,15 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 3H).

#### Descrição 208

(R)-5-cloro-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (D208)

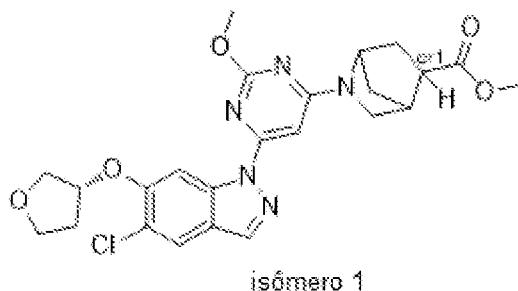


[0609]A uma solução de 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (500 mg, 1,55 mmol) em DCM (6 ml) adicionou-se TFA (6 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC prep para proporcionar o composto do título (230 mg, 60%) como óleo amarelo.

[0610]NMR de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  12,99 (br 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 4H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H).

#### Descrição 209

2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 1) (D209)



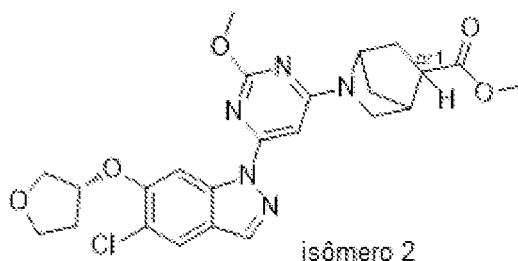
[0611]Uma mistura de 2-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-

azabíciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 1) (115 mg, 0,30 mmol), (R)-5-cloro-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (70 mg, 0,21 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (84 mg, 0,60 mmol), CuI (56 mg, 0,30 mmol) e  $K_3PO_4$  (125 mg, 0,60 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 3 horas. A reação foi filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 ml), lavado com  $NH_3H_2O$  (10 ml), salmoura (10 ml), seco com  $Na_2SO_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por TLC Prep (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para resultar no composto do título (106 mg, 72%) como um óleo incolor.

[0612]NMR de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,69 (s, 0,4H), 6,47 (s, 0,6H), 5,09 (br 1H), 4,13-3,94 (m, 7H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,63 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H).

#### Descrição 210

2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 2) (D210)



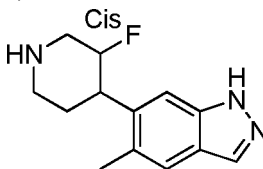
[0613]Uma mistura de 2-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 2) (128 mg, 0,33 mmol), (R)-5-cloro-6-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol (70 mg, 0,30 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (85 mg, 0,60 mmol), CuI (57 mg, 0,30 mmol) e  $K_3PO_4$  (127 mg, 0,60 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas. A reação foi filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (100 ml), lavado com salmoura (50 ml), seco com  $Na_2SO_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi

purificado por TLC Prep (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para resultar no composto do título (138 mg, 92%) como um sólido amarelo.

[0614]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,69 (s, 0,4H), 6,47 (s, 0,6H), 5,09 (br 1H), 4,13-3,94 (m, 7H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,63 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H).

#### Descrição 211

cis-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 1) (D211)

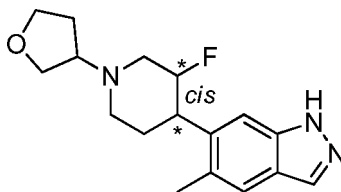


[0615]A uma solução de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (pico 1, 200 mg, 0,6 mmol) em DCM (4 ml) adicionou-se TFA (2 ml). A mistura de reação foi agitada à rt de um dia para o outro, concentrada, basificada a  $\text{pH} > 12$  com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aq. e NaOH aq., filtrada e seca para resultar no produto do título como um sólido branco. (150 mg, produto bruto)

[0616]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]:  $R_t = 0,757$  min; MS Calcd.: 233, MS Encontrada: 234  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 212

cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 1) (D212)



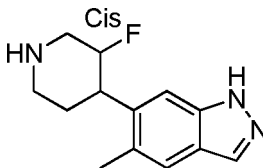
[0617]A uma mistura agitada de cis-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 1) (150 mg, 0,64 mmol), di-hidrofuran-3(2H)-ona (110 mg, 1,28 mmol), peneiras moleculares 4Å (50 mg) em  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml/5 ml) a  $0^\circ\text{C}$

adicionou-se AcOH (12 mg, 0,192 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (80 mg, 1,28 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 ml), seco, filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) resultou no produto desejado como um sólido branco (165 mg, rendimento: 85%).

[0618]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,796 min; MS Calcd: 303; MS Encontrada: 304 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 213

cis-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 2) (D213)

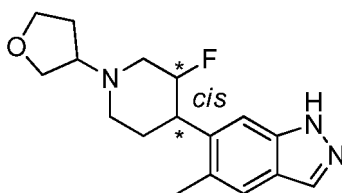


[0619]TFA (2 ml) foi adicionado a uma solução de cis-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (pico 2, 200 mg, 0,6 mmol) em DCM (4 ml). A reação foi agitada à rt de um dia para o outro. A solução foi concentrada e, então Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. e NaOH aq. foram adicionados até pH > 12. A mistura foi filtrada e o sólido foi seco para resultar no produto como um sólido branco. (140 mg, produto bruto)

[0620]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,757 min; MS Calcd.:233, MS Encontrada: 234 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 214

cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol) (de pico 2) (D214)

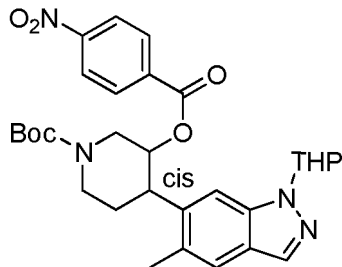


[0621]A uma mistura agitada de cis-6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 2) (140 mg, 0,6 mmol), di-hidrofuran-3(2H)-ona (103 mg, 1,2 mmol), peneiras moleculares 4Å (50 mg) em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml/5 ml) a 0 °C foram adicionados HOAc (11 mg, 0,18 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (75 mg, 1,2 mmol). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (10 ml), seca, filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) resultou no produto desejado como um sólido branco (155 mg, rendimento: 86%).

[0622]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,796 min; MS Calcd: 303; MS Encontrada: 304 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 215

*Cis*-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



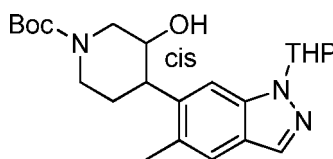
[0623]A uma solução de *trans* 3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (2,50 g, 6,02 mmol), ácido *p*-nitrobenzoico (1,51 g, 9,03 mmol) em THF (25 ml) adicionou-se PPh<sub>3</sub> (2,37 g, 9,03 mmol) e azodicarboxilato de di-isopropila (1,82 g, 9,03 mmol) a 0 °C. A mistura de

reação foi, então, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 5/1) para resultar no produto do título (1,50 g, rendimento de 44.0%) como um sólido amarelo claro.

[0624]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (MeCN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de MeCN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 2,641 min; MS Calcd.: 564, MS Encontrada: 565 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 216

*Cis*-3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila

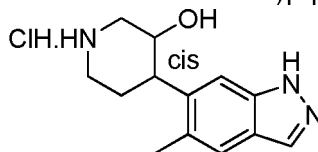


[0625]A uma solução de *Cis*-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (1,50 g, 2,66 mmol) em MeOH (15 ml) adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (550 mg, 3,99 mmol). A mistura de reação foi, então, agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para resultar no composto do título (1,05 g, rendimento de 95%) como um sólido branco.

[0626]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,36 (br, 1H), 5,77-5,68 (m, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,77 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 217

Cloridrato de *Cis*-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol

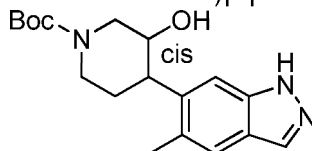


[0627]A uma solução de *cis*-3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (1,05 g, 2,53 mmol) em MeOH (5.0 ml) adicionou-se HCl/1,4-dioxano (10 ml, 6 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h e concentrada para resultar no produto bruto (1,0 g) como um sólido branco, que foi usado diretamente for próxima etapa.

[0628]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (MeCN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de MeCN em água); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 1,447 min; MS Calcd.:231, MS Encontrada: 232 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 218

*Cis*-3-hidroxi-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila

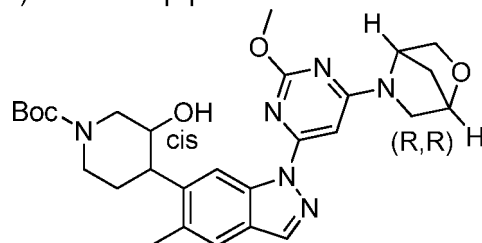


[0629]A uma solução de produto bruto de cloridrato de *cis*-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol (1,0 g, 2,53 mmol) em MeOH (16 ml) a 0 °C adicionou-se KOH (8,3 ml, 8,3 mmol, 1M em H<sub>2</sub>O) e Boc<sub>2</sub>O (724 mg, 3,32 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 h, diluída com H<sub>2</sub>O (50 ml), extraída com EtOAc (50 ml x 2). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para resultar no produto (300 mg, 36%) como um sólido branco.

[0630]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 3,91 (br, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

## Descrição 219

Cis-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila

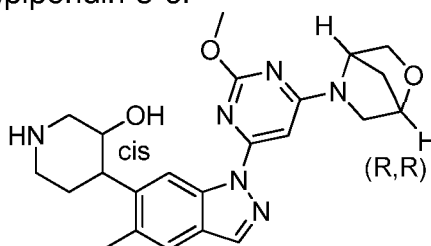


[0631] Uma mistura de *cis*-3-hidroxi-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (300 mg, 0,91 mmol), (1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanos (519 mg, 1,56 mmol), *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (182 mg, 1,30 mmol), CuI (123 mg, 0,650 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (551 mg, 2,60 mmol) em tolueno (5 ml) foi agitada a 100 °C por 2 h, diluída com EtOAc (100 ml), lavada com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (20 ml x 2), salmoura (20 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para resultar no composto do título (300 mg, 62%) como um sólido branco.

[0632] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,54 (br, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).

## Descrição 220

Cis-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol

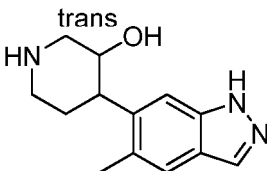


[0633]A uma solução de *cis*-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (300 mg, 0,56 mmol) em DCM (2 ml) adicionou-se TFA (2 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, diluída com DCM (50 ml), basificada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (30 ml) para ajustar o pH = 9, extraída com DCM (50 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas para resultar no produto do título (200 mg, 82%) como um sólido branco.

[0634]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,54 (br, 1H), 5,26 (br, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,94-3,86 (m, 4H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,29~3,17 (m, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,04~1,92 (m, 3H).

#### Descrição 221

3-*trans*-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol

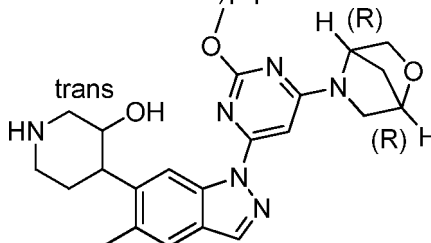


[0635]A uma solução de 3-*trans*-3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (1,00 g, 2,41 mmol) em MeOH (5,0 ml) adicionou-se HCl/1,4-dioxano (10 ml, 6 M). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada, dissolvida em MeOH (50 ml) e tratada com Amberlyst (R) A21 (3,0 g). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar o produto do título (510 mg, 67,0%) como um sólido branco.

[0636]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (MeCN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de MeCN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 1,321 min; MS Calcd.:231, MS Encontrada: 232 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 222

3-*trans*-(1*R*,4*R*)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol

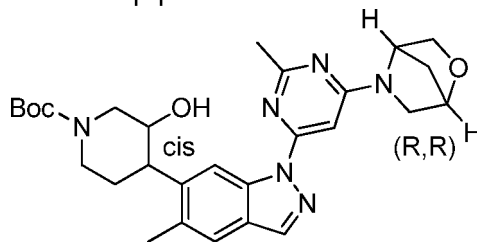


[0637] Uma mistura de 3-*trans*-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol (400 mg, 1,73 mmol), (1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (577 mg, 1,73 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (242 mg, 1,73 mmol), CuI (165 mg, 0,87 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (733 mg, 3,46 mmol) em tolueno (10 ml) e DMSO (4 ml) foi agitada a 100 °C por 3 h, diluída com EtOAc (100 ml), lavada com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (30 ml x 2), salmoura (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 10/1) para resultar no composto do título (180 mg, 24,0%) como um sólido branco.

[0638] LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (MeCN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de MeCN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 1,836 min; MS Calcd.: 436, MS Encontrada: 437 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 223

*Cis*-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpyrimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



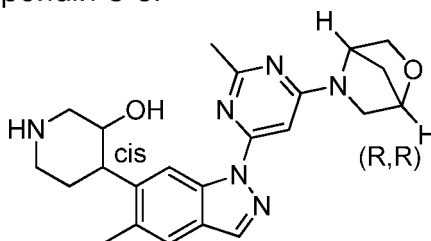
[0639] Uma mistura de *cis*-3-hidroxi-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-

carboxilato de *terc*-butila (1,67 g, 5,05 mmol), (1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (1,60 g, 5,05 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (141 mg, 1,01 mmol), CuI (97,0 mg, 0,510 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,14 g, 10,1 mmol) em tolueno (15 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas, então diluída com EtOAc (200 ml), lavada com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (30 ml x 2), salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para resultar no composto do título (2,40 g, 91,0%) como um sólido branco.

[0640]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,64 (br, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 3H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,54-2,40 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 224

*Cis*-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol

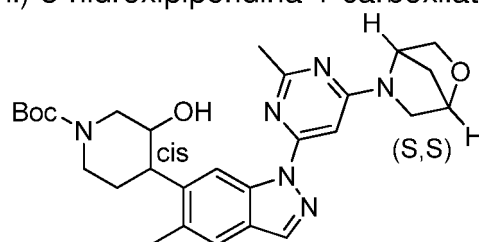


[0641]A uma solução de *cis*-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2,40 g, 4.62 mmol) em DCM (10 ml) a 0 °C adicionou-se TFA (10 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, despejada em NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) a 0 °C, extraída com DCM (100 ml x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura (100 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para resultar no produto do título (1,80 g, 93,0%) como um sólido amarelo.

[0642]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,64 (br, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,92-3,84 (m, 3H), 3,69-3,48 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 3H), 2,95 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 3H), 1,67-1,64 (m, 1H).

#### Descrição D225

*Cis*-4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D225)

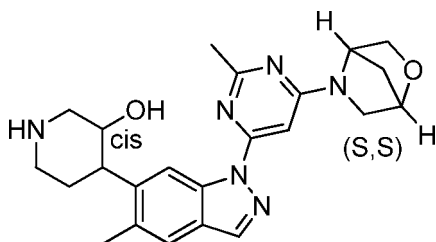


[0643]Uma mistura de *cis*-3-hidroxi-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,00 g, 3,02 mmol), (1*S*,4*S*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (1,05 g, 3,32 mmol), *N,N*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (84,0 mg, 0,600 mmol), CuI (57,0 mg, 0,300 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,28 g, 6,04 mmol) em tolueno (10 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (200 ml), lavada com  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (30 ml x 2), salmoura (50 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para resultar no composto do título (1,20 g, 76,0%) como um sólido branco.

[0644]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,63 (br, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 3H), 3,58-3,41 (m, 2H), 3,19 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 3,07 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

#### Descrição 226

*Cis*-4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol (D226)

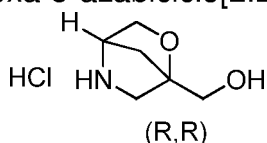


[0645]A uma solução de *cis*-4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (1,20 g, 2,31 mmol) em DCM (6 ml) a 0 °C adicionou-se TFA (6 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, despejada em NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) a 0 °C, extraída com DCM (50 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas para resultar no produto (950 mg, 98%) como um sólido branco.

[0646]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 3H), 2,96 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 1H).

#### Descrição D227

Cloridrato de (1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol (D227)

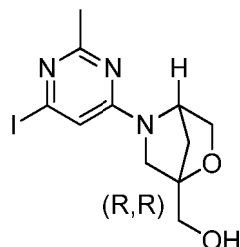


[0647]A uma solução de (1*R*,4*R*)-1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de *tert*-butila (580 mg, 2,53 mmol) em MeOH (4 ml) adicionou-se HCl/MeOH (2 M, 2,5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, então concentrada para resultar no produto do título (418 mg, 100%) como um óleo amarelo.

[0648]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,78 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,96 (br, 1H), 3,83-3,66 (m, 3H), 3,21-3,06 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H).

## Descrição 228

((1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (D228)

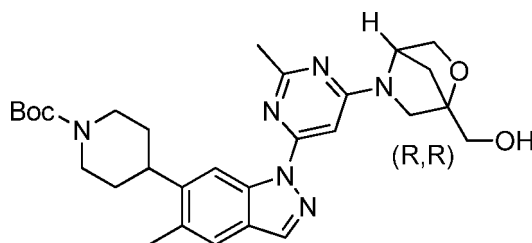


[0649] Uma mistura de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (875 mg, 2,53 mmol), cloridrato de (1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol (418 mg, 2,53 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 g, 10,1 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 4/1 a DCM/MeOH = 40/1) para resultar no composto do título (610 mg, 69%) como um óleo amarelo.

[0650] RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,55 (br, 1H), 5,24 (br, 1H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,11-1,66 (m, 3H).

## Descrição 229

4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D229)



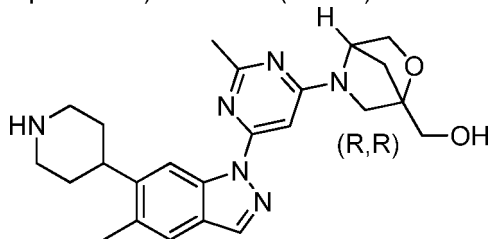
[0651] Uma mistura de ((1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (200 mg, 0,580 mmol), 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (183 mg, 0,580 mmol), *N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (82,0 mg, 0,580 mmol), CuI (55,0 mg, 0,290 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

(246 mg, 1,16 mmol) em tolueno (8 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), salmoura (20 ml). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 80/1 a DCM/MeOH = 40/1) para resultar no composto do título (220 mg, 71%) como um sólido branco.

[0652]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,71 (br, 1H), 5,30 (br, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,05-1,73 (m, 7H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 230

((1*R*,4*R*)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (D230)

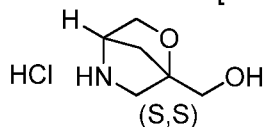


[0653]A uma solução de 4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato terc-butila (220 mg, 0,410 mmol) em MeOH (2 ml) adicionou-se HCl/MeOH (2 M, 2 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, então, concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM/MeOH = 10/1 (20 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml), ajustado a pH > 7,0 com  $\text{NaHCO}_3$  saturado e extraída com DCM/MeOH = 10/1 (20 ml x 5). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para resultar no produto do título (178 mg, 100%) como um sólido amarelo.

[0654]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,91-6,58 (m, 1H), 5,15-4,80 (m, 2H), 3,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,57 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2 H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,87-1,71(m, 6H).

## Descrição 231

Cloridrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol (D231)

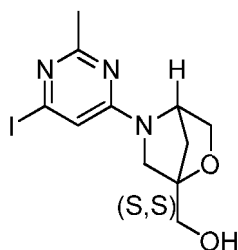


[0655]A uma solução de (1S,4S)-1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de *tert*-butila (540 mg, 2,36 mmol) em MeOH (4 ml) adicionou-se HCl/MeOH (2 M, 2,5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas e concentrada para resultar no produto (389 mg, 100%) como óleo amarelo.

[0656]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,81 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 3H), 3,21-3,06 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H).

## Descrição 232

((1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (D232)

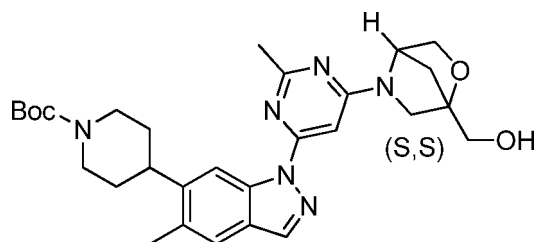


[0657]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D228 iniciando a partir de uma mistura de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina, cloridrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em DMF à temperatura ambiente por 16 horas.

[0658]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,55 (br, 1H), 5,24 (br, 1H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,11-1,66 (m, 3H).

## Descrição 233

4-(1-(6-((1S,4S)-1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D233)

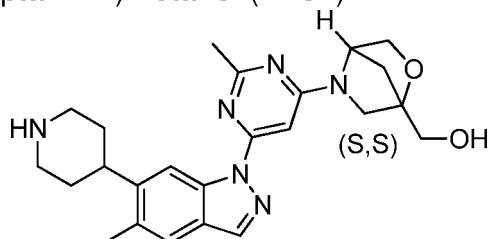


[0659]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma mistura de ((1*S*,4*S*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol, 4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, *N,N*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno a 100 °C por 4 horas.

[0660]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,71 (br, 1H), 5,30 (br, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,05-1,73 (m, 7H), 1,50 (s, 9H).

#### Descrição 234

((1*S*,4*S*)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (D234)

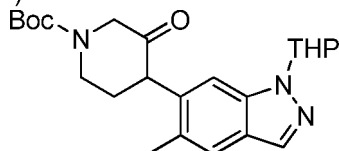


[0661]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D230 iniciando a partir de uma solução de 4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila em MeOH e HCl/MeOH (2 M) à temperatura ambiente por 4 horas.

[0662]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,91-6,58 (m, 1H), 5,15-4,79 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 3H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,92-1,73 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 2H).

## Descrição 235

4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1 *H*-indazol-6-il)-3-oxopiperid-ine-1-carboxilato de *tert*-butila (D235)

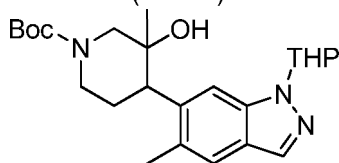


[0663]A uma mistura de *trans*-3-hidroxi-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1 *H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (4,9 g, 11,8 mmol) em DCM (100 ml) adicionou-se DMP (7,00 g, 16,5 mmol) em porções . A mistura de reação foi agitada a 0 °C sob N<sub>2</sub> por 30 minutos e, então agitada a 20 °C por 24 horas, então, resfriada a 0 °C e tratada com NaHCO<sub>3</sub> *sat.* (60 ml) e Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> *sat.* (60 ml). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos e extraída com DCM (100 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para resultar no composto do título (2,53 g, 52%) como um sólido branco.

[0664]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 5,68-5,65 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 5H), 2,16-2,13 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

## Descrição 236

3-hidroxi-3-metil-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1 *H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D236)



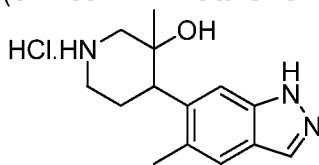
[0665]A uma solução de 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1 *H*-indazol-6-il)-3-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (1,00 g, 2,40 mmol) em THF (16 ml)

adicionou-se por gotejamento brometo de metilmagnésio (3M em éter dietílico, 3,2 ml, 9,6 mmol) a -25 °C sob N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, arrefecida bruscamente com NH<sub>4</sub>Cl saturado (15 ml) e extraída com EtOAc (60 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para resultar no produto (950 mg, 91,0%) como um óleo amarelo.

[0666]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS]: Rt = 2,370 min ; MS Calcd.:429, MS Encontrada: 430 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 237

Cloridrato de 3-metil-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (D237)

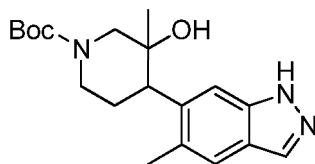


[0667]A uma solução de 3-hidroxi-3-metil-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (950 mg, 2,21 mmol) em MeOH (10 ml) adicionou-se HCl/MeOH(2 M,10 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas e concentrada para resultar no produto do título (700 mg, 100%) como um óleo marrom.

[0668]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS]: Rt = 1,252 min ; MS Calcd.:245, MS Encontrada: 246 [M + H]<sup>+</sup>; Rt = 1,231 min e 1,382 min ; MS Calcd.:245, MS Encontrada: 246 [M + H]<sup>+</sup>

#### Descrição 238

3-hidroxi-3-metil-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D238)

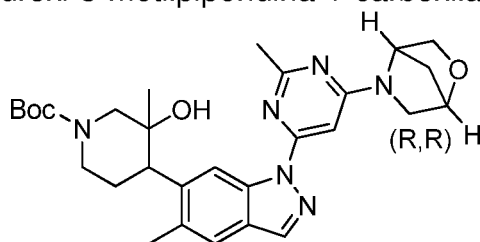


[0669]A uma solução de cloridrato de 3-metil-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-3-ol (700 mg, 2,21 mmol) em MeOH (10 ml) adicionou-se KOH (495 mg, 8,84 mmol) em H<sub>2</sub>O (6 ml). Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C por 10 minutos, Boc<sub>2</sub>O (573 mg, 2,65 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas, diluída com água (20 ml) e extraída com DCM (50 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo e purificadas por cromatografia em coluna de gel de sílica (Éter de petróleo/EtOAc = 2/1 to 1/1) para resultar no composto do título (200 mg, 26,0%) como um óleo incolor.

[0670]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS]: Rt = 2,035 min; MS Calcd.:345, MS Encontrada: 290 [M + H - 56]<sup>+</sup>; Rt = 2,012 min e 2,140 min; MS Calcd.:345, MS Encontrada: 290 [M + H - 56]<sup>+</sup>

#### Descrição 239

4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D239)



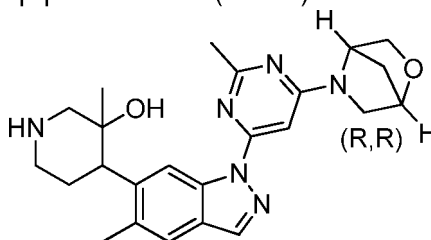
[0671]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma mistura de 3-hidroxi-3-metil-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, (1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno a 100 °C sob N<sub>2</sub> por 4 horas.

[0672]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,14-8,83 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51

(s, 1H), 6,63 (br, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,32-4,09 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,52-3,32 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,57-2,27 (m, 7H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,30 (s, 1H), 1,05 (s, 2H).

#### Descrição 240

4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-metilpiperidin-3-ol (D240)

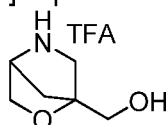


[0673]A uma solução de 4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-hidroxi-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (400 mg, 0,75 mmol) em MeOH (6 ml) adicionou-se HCl/MeOH (2 M, 8 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas, concentrada, dissolvida em DCM (60 ml), ajustada a pH > 7 com NaHCO<sub>3</sub> saturado. A solução aquosa foi extraída com DCM (30 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para resultar no produto do título (320 mg, 100%) como um sólido amarelo.

[0674]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,20-8,88 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,98-2,45 (m, 9H), 2,25-1,95 (m, 3H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,37 (s, 1H), 0,98 (s, 2H).

#### Descrição 241

Sais 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol trifluoroacéticos (D241)



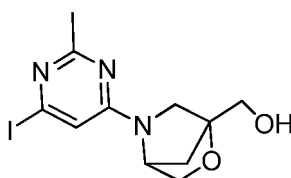
[0675]A uma solução de 1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de *tert*-butila (290 mg, 1,26 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) adicionou-se TFA

(1,44 g, 10,0 mmol) à rt. A mistura de reação foi agitada à rt de um dia para o outro e concentrada para resultar no produto bruto (492 mg) como um sólido branco.

[0676]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,32 min; MS Calcd: 129,08, MS Encontrada: 130,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 242

(5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (D242)

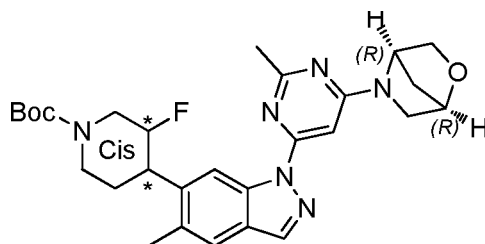


[0677]A uma solução de sais 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol trifluoroacéticos (492 mg, 2,00 mmol) e 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (769 mg, 2,20 mmol) em DMF (20 ml) adicionou-se DIEA (1,05 g, 8,10 mmol) à rt. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 h, diluída com água (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 150 ml) e salmoura (300 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas para render um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (PE:EtOAc=1:1) para resultar no produto do título (350 mg, rendimento de 50%) como um óleo amarelo pálido.

[0678]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,28 min; MS Calcd: 347,01, MS Encontrada: 348,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 243

4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D243)

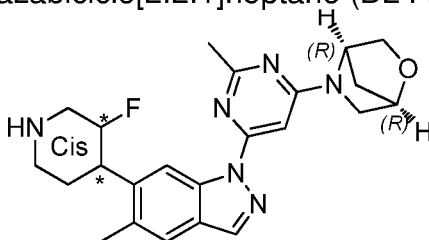


[0679]A uma suspensão de *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D30, Pico 1, 100 mg, 0,300 mmol), (1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (95,0 mg, 0,300 mmol), CuI (57,0 mg, 0,300 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,6 mmol) em tolueno (10 ml) adicionou-se DMEDA (53,0 mg, 0,600 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada, então, agitada a 90 °C por 2 h, despejada em água (100 ml) e extraída com EtOAc (100 ml x 2). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml), seca e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (PE→PE:EtOAc = 10:1) para resultar no produto como um sólido branco (117 mg, rendimento:75%).

[0680]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,927 min; MS Calcd.: 522, MS Encontrada: 523,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 244

(1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D244)

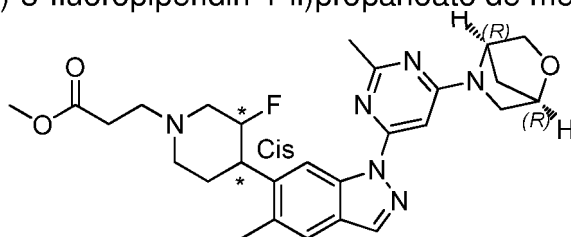


[0681]A uma solução de *cis*-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,117 mg, 0,22 mmol) em EtOAc (3 ml) adicionou-se HCl/EtOAc (3 N, 2 ml). A mistura de reação foi agitada à rt por 0,5 horas, concentrada, diluída em DCM (100 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> *aq.* (100 ml) e

salmoura (100 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para resultar no produto como um sólido branco (100 mg, > 100% de rendimento). O sólido bruto foi diretamente usado na próxima etapa.

#### Descrição 245

3-(4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D245)

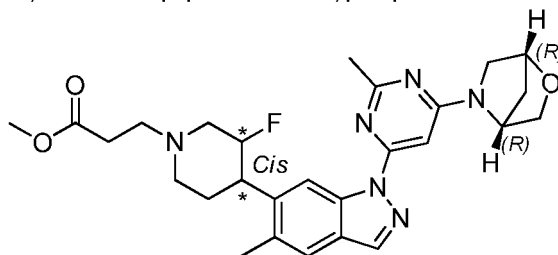


[0682]Uma mistura de (1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D244, 100 mg, 0,240 mmol) e acrilato de metila (41,0 mg, 0,480 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada a 70 °C por 2 h e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (DCM→DCM:MeOH=30:1) para resultar no produto como um sólido branco (100 mg, rendimento: 83%).

[0683]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,950 min; MS Calcd.: 508, MS Encontrada: 509,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 246

3-(4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D246)



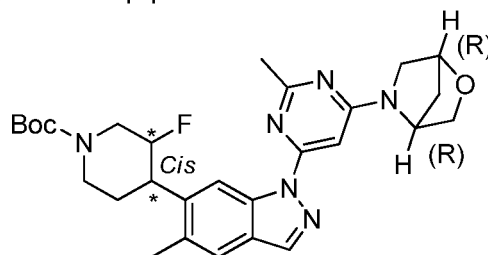
[0684]A uma solução de cloridrato de *cis*-(1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanos

(D31, de Pico 2, 115 mg, 0,270 mmol) em MeOH (10 ml) adicionou-se acrilato de metila (0,5 ml). A mistura resultante foi refluxada por 2 h, então, concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1) para resultar no produto (125 mg, rendimento: 90%) como um sólido branco.

[0685]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,08 min; MS Calcd.: 508,3, MS Encontrada: 509,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 247

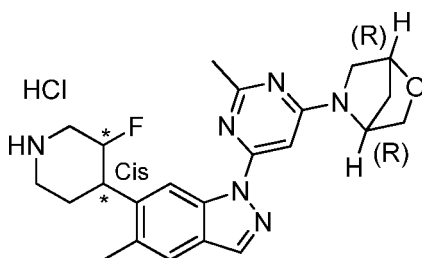
*Cis*-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpyrimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D247)



[0686]Uma mistura de *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (50 mg, 0,15 mmol), (1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (70 mg, 0,22 mmol), CuI (10 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol) em tolueno/THF (10 ml) foi desgaseificada antes de DMEDA (10 mg) ser adicionada. A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 1 h, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com (EtOAc:Éter de Petróleo = 1:3) para resultar no produto como um sólido branco (85 mg).

#### Descrição 248

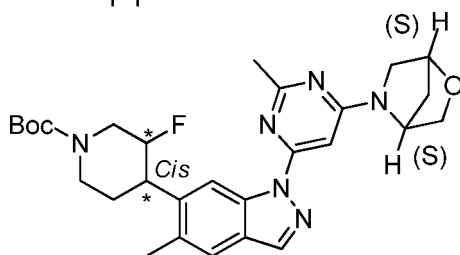
Cloridrato de *cis*-(1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D248)



[0687] Uma solução de *cis*-4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (85 mg, 0,15 mmol) em HCl/EtOAc (5 ml, 1 N) foi agitada à rt por 4 horas, então, concentrada para resultar no produto como um sólido branco sujo (65 mg).

#### Descrição 249

*Cis*-4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D249)

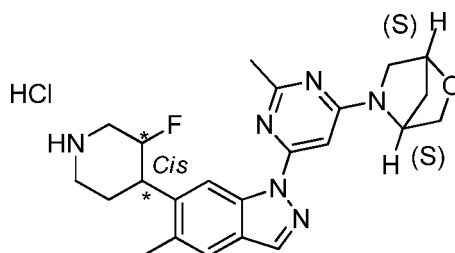


[0688] O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma mistura de *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D30), (1*S*,4*S*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptano, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno/THF (5 ml/1 ml), DMEDA a 80 °C por 3 horas.

[0689] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de TFA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 6,67 min; MS Calcd.: 522, MS Encontrada: 523 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 250

Cloridrato de *cis*-(1*S*,4*S*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D250)

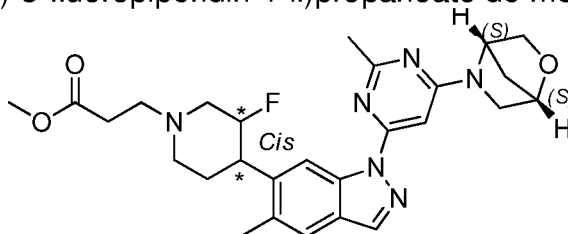


[0690]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D230 iniciando a partir de uma solução de *cis*-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila em EtOAc (4 ml) e HCl/EtOAc (3 N) à rt por 60 min.

[0691]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,11 min; MS Calcd.: 422, MS Encontrada: 423.[M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 251

3-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D251)

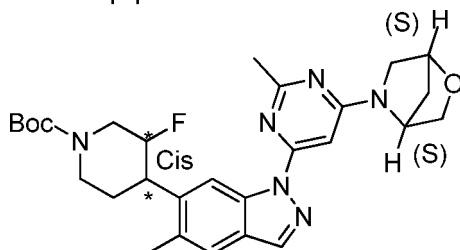


[0692]Uma mistura de (1*S*,4*S*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D250, 100 mg, 0,24 mmol) e acrilato de metila (41 mg, 0,48 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada a 70 °C por 2 h e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (DCM→DCM:MeOH=30:1) para resultar no produto como um sólido branco (100 mg, rendimento: 83%).

[0693]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,948 min; MS Calcd.: 508, MS Encontrada: 509,3 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 252

*Cis*-4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpyrimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D252)

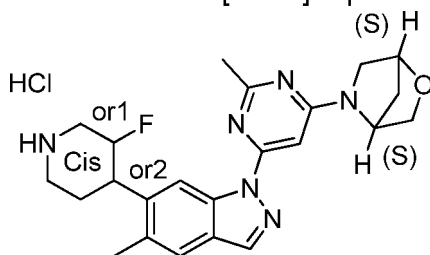


[0694]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma mistura de *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D30), (1*S*,4*S*)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptano, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno/THF e DMEDA a 80 °C por 3 horas.

[0695]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,62 min; MS Calcd.: 522, MS Encontrada: 523 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 252

Cloridrato de *Cis*-(1*S*,4*S*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpyrimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D252)

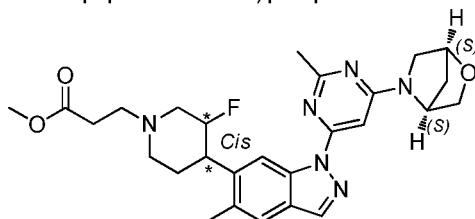


[0696]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D230 iniciando a partir de uma solução de *cis*-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D251) em EtOAc e HCl/EtOAc (3 N) à rt por 60 min.

[0697]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,91 min; MS Calcd.: 422, MS Encontrada: 423 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 253

3-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D253)

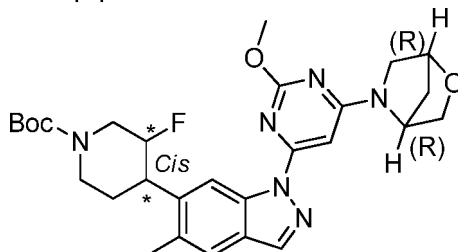


[0698]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D251 iniciando a partir de uma solução de cloridrato de *cis*-(1*S*,4*S*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanos (D252) em MeOH e acrilato de metila em refluxo por 2 h.

[0699]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,09 min; MS Calcd.: 508.3, MS Encontrada: 509,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 254

4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D254)



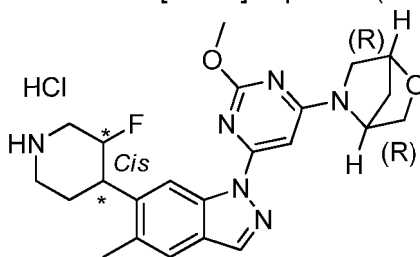
[0700]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma mistura de 3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D30, Pico 1) e (1*R*,4*R*)-5-(6-

iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano em tolueno/THF e *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a 90 °C por 2 horas sob N<sub>2</sub>.

[0701]LC-MS [fase móvel: 40% de água (0,1% de FA) e 60% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,71 min; MS Calcd.:538, MS Encontrada: 539 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 255

Sal HCl (1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D255)

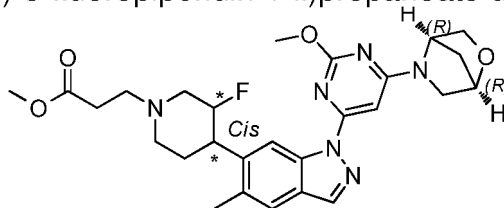


[0702]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D230 iniciando a partir de uma solução de 4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D254) em EtOAc e HCl-EtOAc.

[0703]LC-MS [fase móvel: 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,67 min; MS Calcd.:438, MS Encontrada: 439 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 256

3-(4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D256)



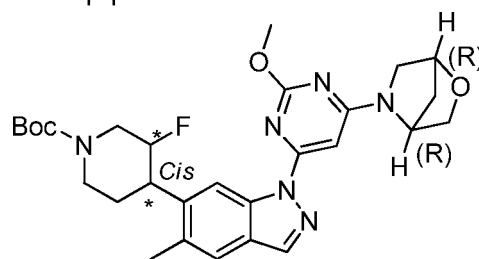
[0704]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D245 iniciando a partir de uma mistura de (1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-

fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D255) e acrilato de metila em MeOH a 70 °C por 2 h.

[0705]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,028 min; MS Calcd.: 524, MS Encontrada: 525,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 257

4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimi-din-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D257)

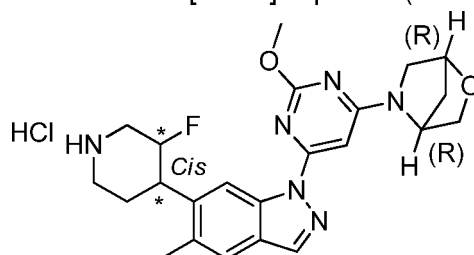


[0706]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma mistura de 3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D31, Pico 2) e (1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano em tolueno/THF, *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a 90 °C por 2 horas sob N<sub>2</sub>.

[0707]LC-MS [fase móvel: 40% de água (0,1% de FA) e 60% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,71 min; MS Calcd.:538, MS Encontrada: 539 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 258

Sal HCl (1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D258)

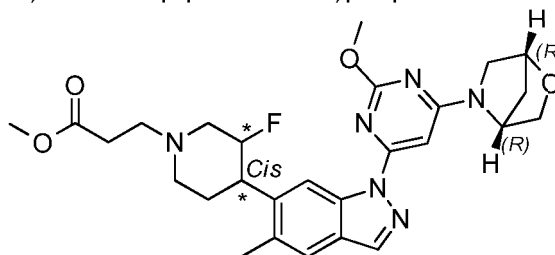


[0708]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D230 iniciando a partir de uma mistura de 4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D257) em EtOAc e HCl·EtOAc à rt por 30 min.

[0709]LC-MS [fase móvel: 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,76 min; MS Calcd.: 438, MS Encontrada: 439 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 259

3-(4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D259)

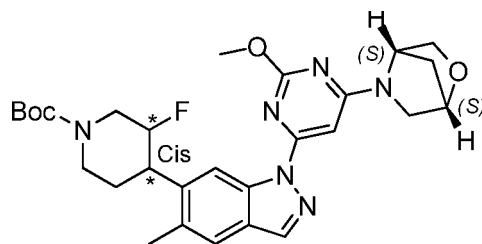


[0710]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D245 iniciando a partir de uma solução de (1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D258) em MeOH e acrilato de metila em refluxo por 2 h.

[0711]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 6,36 min; MS Calcd.: 524,3, MS Encontrada: 525,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 260

4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D260)

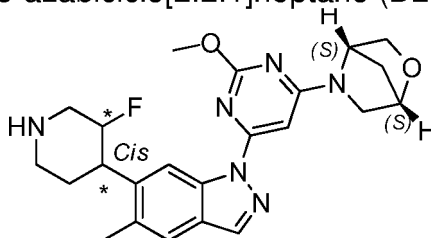


[0712]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma suspensão de *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D30, Pico 1), (1*S*,4*S*)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, CuI, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno e DMEDA a 90 °C por 2 h.

[0713]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,944 min; MS Calcd.: 538, MS Encontrada: 539,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 261

(1*S*,4*S*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D261)

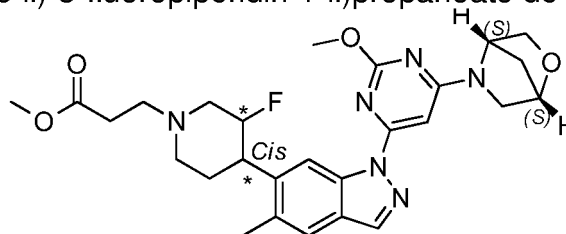


[0714]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D230 iniciando a partir de uma solução de *cis*-4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D260) em EtOAc e HCl/EtOAc (3 N) à rt por 0,5 horas.

[0715]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,927 min; MS Calcd.: 438, MS Encontrada: 439,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 262

3-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D262)

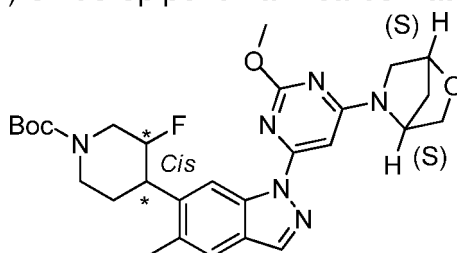


[0716]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D245 iniciando a partir de uma mistura de (1*S*,4*S*)-5-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D261) e acrilato de metila em MeOH a 70 °C por 2 h.

[0717]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,03 min; MS Calcd.: 524, MS Encontrada: 525,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 263

*Cis*-4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipyr-imidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D263)

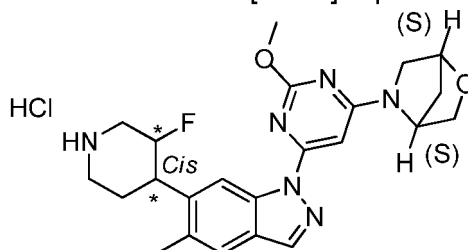


[0718]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D229 iniciando a partir de uma mistura de *cis*-3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (D31, Pico 2), (1*S*,4*S*)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno/THF e DMEDA a 80 °C por 3 horas.

[0719]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,64 min; MS Calcd.: 538, MS Encontrada: 539 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 264

Cloridrato de *Cis*-(1*S*,4*S*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D264)

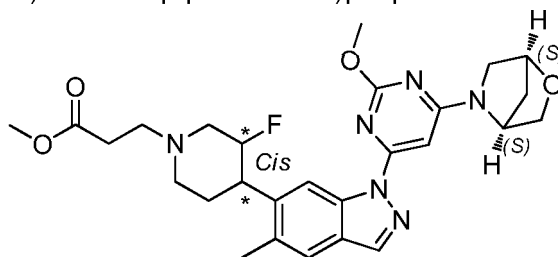


[0720]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D230 iniciando a partir de uma solução de *cis*-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (D31, Pico 2) em EtOAc e HCl/EtOAc (3 N) à rt por 60 min.

[0721]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,99 min; MS Calcd.: 438, MS Encontrada: 439 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 265

3-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimi-din-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (D265)



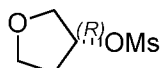
[0722]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D245 iniciando a partir de uma solução de (1*S*,4*S*)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D264) em MeOH e acrilato de metila em refluxo por 2 h.

[0723]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 6,86 min; MS Calcd.: 524,3, MS Encontrada: 525,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 266

(*R*)-tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato (D266)

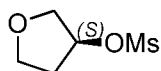


[0724]A uma solução de (*R*)-tetra-hidrofuran-3-ol (1,50 g, 17,0 mmol) e TEA (3,43g, 34,0 mmol) em DCM (10 ml) adicionou-se MsCl (2,54 g, 22,1 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, então diluída com H<sub>2</sub>O (30 ml), extraída com DCM (30 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para resultar no composto do título (2,5 g, 90%) como um óleo amarelo.

[0725]RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5,32 (br, 1H), 4,05-3,88 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 2H).

#### Descrição 267

(*S*)-tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato (D267)

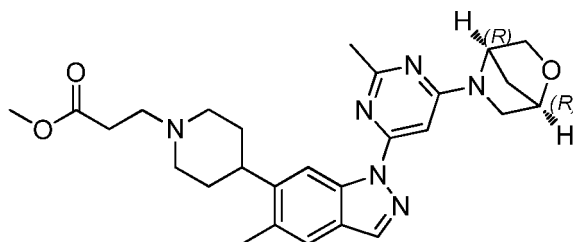


[0726]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D266 iniciando a partir de uma solução de (*S*)-tetra-hidrofuran-3-ol e TEA em DCM e MsCl a 0 °C então, à temperatura ambiente por 2 horas.

[0727]RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5,32 (br, 1H), 4,06-3,89 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 2H).

#### Descrição 268

3-(4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoato de metila (D268)

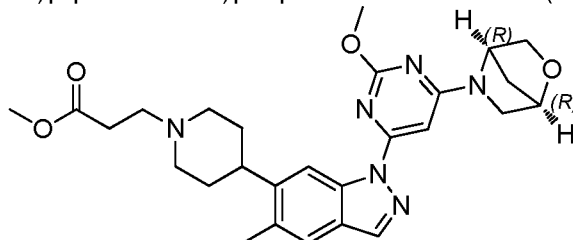


[0728]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D245 iniciando a partir de uma solução de (1*R*,4*R*)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D130) em MeOH e acrilato de metila à rt, então, a 70 °C por 3 h.

[0729]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,211 min; MS Calcd.:490,60, MS Encontrada: 491,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 269

3-(4-(1-(6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoato de metila (D269)

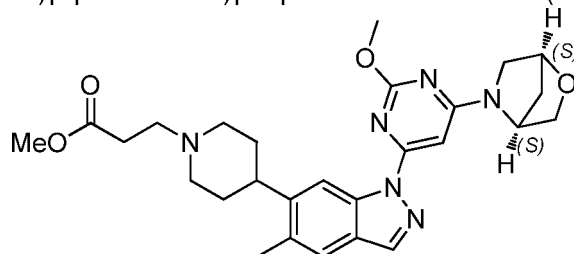


[0730]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D245 iniciando a partir de uma solução de (1*R*,4*R*)-5-(2-metil-6-(5-metoxi-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D107) em MeOH e acrilato de metila à rt, então, a 70 °C por 3 h.

[0731]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,252 min; MS Calcd.:506,26, MS Encontrada: 507,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 270

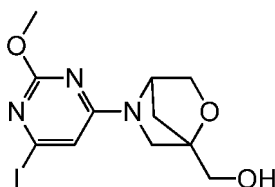
3-(4-(1-(6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-metoxipirimidin-4-yl)-5-metil-1*H*-indazol-6-yl)piperidin-1-yl)propanoato de metila (D270)



[0732]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para D245 iniciando a partir de uma solução de (1*S*,4*S*)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-yl)-1*H*-indazol-1-yl)pirimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D105, etapa 1) em MeOH e acrilato de metila à rt, então, refluxado por 2 h.

#### Descrição 271

(5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metanol (D271)



[0733]A uma solução de sais 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol trifluoroacéticos (214 mg, 0,880 mmol) e 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (318 mg, 0,880 mmol) em THF/EtOH=1/1 (40 ml) adicionou-se DIEA (568 mg, 4,40 mmol) à rt. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 5 h, então, concentrada para render um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (PE:EtOAc = 1:2) para resultar no produto do título como um sólido branco (200 mg, rendimento de 62%).

[0734]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,88 min; MS Calcd: 363,1, MS Encontrada: 364,0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 272

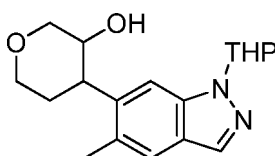


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para render um resíduo. O resíduo foi purificado por coluna (PE:EtOAc = 6:1) para resultar no produto do título como um sólido branco (540 mg, 79% de rendimento).

[0738]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,17 min; MS Calcd.:314.16, MS Encontrada: 315,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 274

4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)tetra-hidro-2*H*-piran-3-ol (cis) (D274)

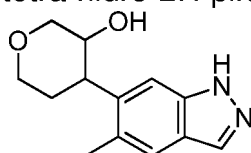


[0739]A uma mistura de 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)di-hidro-2*H*-piran-3(4*H*)-ona (540 mg, 1.72 mmol) em MeOH (20 ml) adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (260 mg, 6.88 mmol) a 0 °C. Então, a mistura de reação foi deixada à rt e agitada por 2 h, diluída com água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas para render um resíduo. O resíduo foi purificado por coluna (PE:EtOAc = 1:1) para resultar no produto do título como um sólido branco (460 mg, 86% de rendimento).

[0740]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,30 min e 1,35min; MS Calcd.:316.18, MS Encontrada: 317,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 275

4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)tetra-hidro-2*H*-piran-3-ol (cis) (D275)

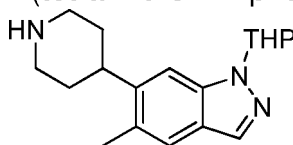


[0741]A uma mistura de 4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)tetra-hidro-2*H*-piran-3-ol (D88, 460 mg, 1,45 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) adicionou-se TFA (2 ml). A mistura de reação foi agitada à rt de um dia para o outro, lavada com NaHCO<sub>3</sub> *sat.* e salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para render um resíduo. O resíduo foi purificado por coluna (PE:EtOAc = 1:3) para resultar em um sólido branco (200 mg, 60% de rendimento).

[0742]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,75 min; MS Calcd.: 232,12, MS Encontrada: 233,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 276

5-metil-6-(piperidin-4-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (D276)

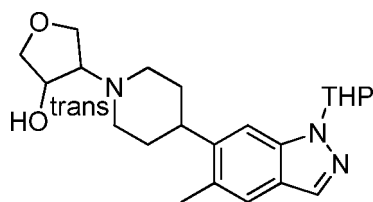


[0743]A uma suspensão de 5-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol (10,0 g, 46,5 mmol) e DHP (7,80 g, 93,0 mmol) em THF (200 ml) adicionou-se em uma porção *p*-TsOH (884 mg, 4,70 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 °C de um dia para o outro e concentrada. O resíduo foi redissolvido em DCM (1,5 l), lavado com NaHCO<sub>3</sub> *sat.* e salmoura, seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia (MeOH/DCM = 1/15) para resultar no produto como um sólido marrom. (6,7 g, 48% de rendimento)

[0744]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de FA) e 5% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,108 min; MS Calcd.: 299,20, MS Encontrada: 300,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 277

*trans*-4-(4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol (D277)

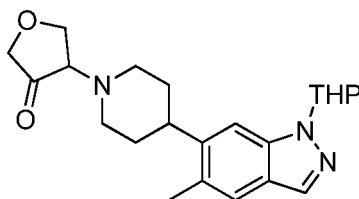


[0745]A uma solução de 5-metil-6-(piperidin-4-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (D276, 1,20 g, 4,01 mmol) em DMF (15 ml) adicionou-se Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,90 g, 12,0 mmol) e 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (1,38 g, 16,0 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 18 h, resfriada, diluída com água (150 ml) e extraída com EtOAc (40 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml x 2), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia (MeOH/DCM = 1/100~1/10) para resultar no produto como um sólido amarelo (660 mg, 43% de rendimento).

[0746]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,52 min; MS Calcd.:385,24, MS Encontrada: 386,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 278

4-(4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)di-hidrofuran-3(2*H*)-ona



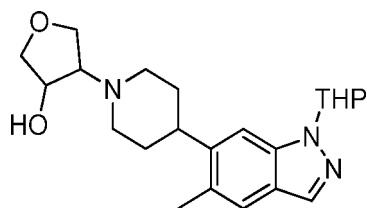
[0747]A uma solução de DMSO (1,50 g, 19,5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) adicionou-se por gotejamento a solução de cloreto de oxalila (1,20 g, 9,34 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a -65 °C sob N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada a -65 °C ~ -60 °C por 20 min e uma solução de 4-(4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol (3,00 g, 7,78 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) foi adicionada por gotejamento. A mistura de reação foi agitada a -60 °C ~ -55 °C por 20 min e Et<sub>3</sub>N (3,90 g, 38,9 mmol) foi adicionada por gotejamento. A mistura de reação

foi agitada a -55 °C por 20 min, arrefecida bruscamente com água, diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml), e lavada com salmoura (2 × 60 ml). A camada orgânica separada foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=80:1) para resultar no produto (2,0 g, rendimento: 67%) como um sólido amarelo pálido.

[0748]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,96 min; MS Calcd: 383,2, MS Encontrada: 384,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 279

*Cis*-4-(4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol (D279)

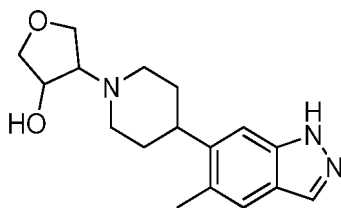


[0749]A uma solução de 4-(4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il) di-hidrofuran-3(2*H*)-ona (D278, 2,00 g, 5.22 mmol) em MeOH (20 ml) adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (592 mg, 15,65 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 60 min, arrefecida bruscamente com 1 N de HCl *aq.*, diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> *sat.* (100 ml) e salmoura (100 ml). A solução orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1) para resultar no produto do título (1,6 g, rendimento: 80%) como um sólido branco.

[0750]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,68 min; MS Calcd: 385,2, MS Encontrada: 386,5 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 280

*Cis*-4-(4-(5-metil-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol

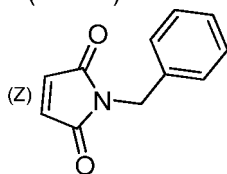


[0751]A uma solução de 4-(4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piperidin-1-il) tetra-hidrofuran-3-ol (D279, 400 mg, 1.04 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) adicionou-se por gotejamento TFA (2 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada, diluída com EtOAc (20 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 × 20 ml) e salmoura (20 ml). A solução orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=10:1) para resultar no produto (250 mg, rendimento: 80%) como um sólido amarelo pálido.

[0752]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 3,48 min; MS Calcd: 301,2, MS Encontrada: 302,2[M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 281

1-benzil-1*H*-pirrol-2,5-diona (D281)



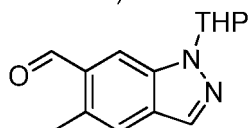
[0753]A uma solução agitada de furan-2,5-diona (20,0 g, 204,0 mmol) em Et<sub>2</sub>O (500,0 ml) adicionou-se por gotejamento fenilmetanamina (32,8 g, 306,0 mmol) em Et<sub>2</sub>O (50 ml) a 5~10 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O ácido cristalizado foi filtrado e lavado com Et<sub>2</sub>O, então, adicionado a uma mistura de anidrido acético (40 ml) e CH<sub>3</sub>COOK (4,0 g). A suspensão foi aquecida em um banho de vapor (70 °C) por 16 h, dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> aq. (2 × 500 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE/EtOAc =10/1) para resultar no produto desejado como um sólido

branco (12,6 g, rendimento: 33%).

[0754]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,35~7,28 (m, 5H), 6,70 (s, 2H), 4,67 (s, 2H),

#### Descrição 282

5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-carbaldeído (D282)

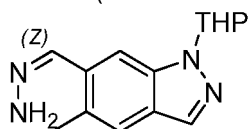


[0755]A uma solução agitada de 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (24,0 g, 81,6 mmol) em THF seco (300 ml) adicionou-se por gotejamento *n*-BuLi (163 mmol, 102 ml, 1,6 M em THF) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A mistura de reação foi agitada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  por 2 h. Então DMF seco (12,0 g, 163,2 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura de reação foi agitada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  por 4 horas, despejada em água (400 ml), extraída com EtOAc (2  $\times$  400 ml), lavada com salmoura, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada para resultar no composto bruto como um óleo marrom. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 10:1) para resultar no produto desejado como um sólido amarelo (10,5 g, rendimento: 53%).

[0756]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]:  $R_t = 1,40\text{ min}$ ; MS Calcd: 244,12; MS Encontrada: 245,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Descrição 283

(Z)-6-(hidrazonometil)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D283)



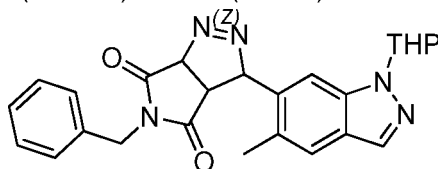
[0757]A uma solução agitada de  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (43,1 g, 860,0 mmol) em etanol (50 ml) adicionou-se por gotejamento 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10,5 g, 43,0 mmol) em etanol (650 ml) sob  $\text{N}_2$ . A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, diluída com água (200 ml), concentrada

sob vácuo para remover solvente, extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 300 ml), lavada com salmoura, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada para resultar no composto alvo como um sólido amarelo. (10,5 g, rendimento: 99%).

[0758]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,93 min; MS Calcd: 258,15; MS Encontrada: 259,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 284

5-benzil-3-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3,3a-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-4,6(5H,6H)-diona (D284)

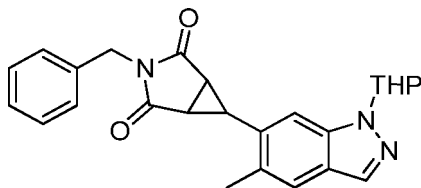


[0759]A uma mistura de 6-bromo-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10,5 g, 40,7 mmol) em 1,4-dioxano (400 ml) adicionou-se dióxido de manganês (70,7 g, 814,0 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, então, filtrada, diretamente adicionada a uma solução de 1-benzil-1H-pirrol-2,5-diona em 1,4-dioxano (100 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, concentrada e purificada por cromatografia flash ( $\text{C}_{18}$ , 330 g,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}=0/100$ ) para resultar no produto desejado como um óleo amarelo (9,5 g, rendimento: 53%).

[0760]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,55 min; MS Calcd: 443,20; MS Encontrada: 444,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 285

3-benzil-6-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano-2,4-diona (D285)

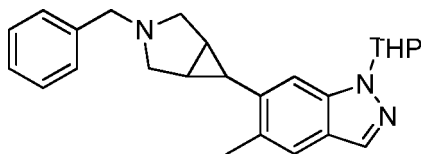


[0761]Uma mistura de 5-benzil-3-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3,3a-di-hidropirrolo[3,4-c]pirazol-4,6(5H,6H)-diona (9,5 g, 21,4 mmol) em 1,4-dioxano (200 ml) foi agitada a 70 °C por 16 h e concentrada para resultar no composto alvo como um óleo amarelo. (8,7 g, rendimento: 97%).

[0762]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,59 min; MS Calcd: 415,19; MS Encontrada: 416,1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 286

6-(3-benzil-3-azabicclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D286)

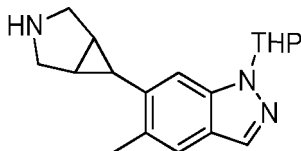


[0763]A uma solução agitada de 3-benzil-6-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-3-azabicclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (7,2 g, 17,3 mmol) em THF seco (160 ml) adicionou-se LAH (5,3 g, 138,8 mmol) a 0 °C. Então, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, arrefecida bruscamente com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (120,0 g), filtrada e extraída com EtOAc (2 × 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EtOAc = 10:1) para resultar no produto desejado como um óleo amarelo (2,3 g, rendimento: 34%).

[0764]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,83 min; MS Calcd: 387,23; MS Encontrada: 388,4 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 287

6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (D287)

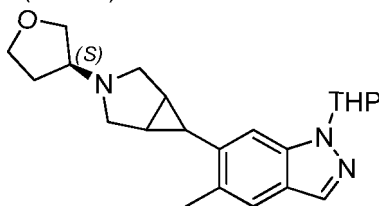


[0765]A uma solução agitada de 6-(3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,1 g, 2,8 mmol) em metanol (40 ml) adicionou-se Pd/C (300 mg, 10%) sob H<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas, filtrada e concentrada para resultar no produto desejado como um óleo amarelo pálido (600 mg, rendimento: 71%).

[0766]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,76 min; MS Calcd: 297,18; MS Encontrada: 298,4 [M + H]<sup>+</sup>.

## Descrição 288

5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(3-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-indazol (D288)

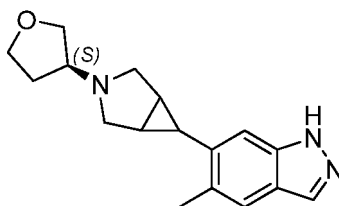


[0767]A uma solução agitada de 6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (300 mg, 1,0 mmol) em MeCN (40 ml) adicionou-se (*R*)-tetra-hidrofuran-3-il 4-metilbenzenossulfonato (726 mg, 3,0 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (342 mg, 3,0 mmol). Então, a mistura de reação foi agitada a 110 °C por 16 h, filtrada e extraída com EtOAc (2 × 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc:PE= 2:1) para resultar no produto desejado como um óleo amarelo pálido (150 mg, rendimento: 40%).

[0768]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,79 min; MS Calcd: 367,23; MS Encontrada: 368,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 289

5-metil-6-(3-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-indazol (D289)

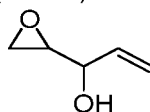


[0769]A uma solução agitada de 5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-6-(3-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-indazol (150 mg, 0,4 mmol) em metanol (15 ml) adicionou-se a solução de HCl (g) em MeOH (5,0 ml, 15,0 mmol, 3 M). Então, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, basificada com NaHCO<sub>3</sub> aq. a pH 8 a 9, extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc puro) para resultar no produto desejado como um sólido amarelo (100 mg, rendimento: 86%).

[0770]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,68 min; MS Calcd: 283,17; MS Encontrada: 284,2[M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 290

1-(oxiran-2-il)prop-2-en-1-ol (D290)



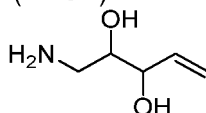
[0771]A uma solução de penta-1,4-dien-3-ol (4,2 g, 50 mmol) em DCM (50 ml) foi lentamente adicionado *m*-CPBA (11,5 g, 75%, 50 mmol) a -20 °C. A mistura de

reação foi agitada à rt de um dia para o outro, filtrada, lavada com  $K_2CO_3$  aq. (20 ml), seca com  $Na_2SO_4$  e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/PE = 1/5) para resultar no produto do título como um óleo incolor (2,6 g, rendimento de 52%).

[0772]RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,99~5,81 (m, 1H), 5,43~5,38 (m, 1H), 5,29~5,25 (m, 1H), 4,36~4,34 (m, 0,4H), 4,03~4,01 (m, 0,5H), 3,12~3,05 (m, 1H), 2,85~2,75 (m, 2H), 2,03~1,98 (m, 1H).

#### Descrição 291

1-aminopent-4-eno-2,3-diol (D291)

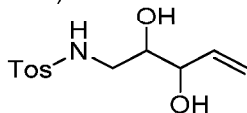


[0773]Uma mistura de 1-(oxiran-2-il)prop-2-en-1-ol (1,2 g, 12,0 mmol) in  $NH_3 \cdot H_2O$  (28/%, 20 ml) foi agitada à rt por 3 dias. A solução obtida foi concentrada para resultar no produto bruto como um óleo marrom claro (1,4 g, rendimento de 100%).

[0774]RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,96~5,84 (m, 1H), 5,24~5,02 (m, 2H), 3,95~3,82 (m, 1H), 3,45~3,16 (m, 3H), 2,62~2,40 (m, 3H).

#### Descrição 292

N-(2,3-di-hidroipent-4-en-1-il)-4-metilbenzenossulfonamida (D292)



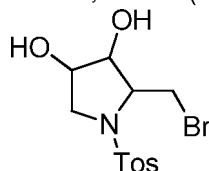
[0775]A uma solução de 1-aminopent-4-eno-2,3-diol (235 mg, 2,0 mmol) e piridina (480 mg, 6,0 mmol) em DCM (8 ml) foi lentamente adicionada uma solução de TosCl (380 mg, 2,0 mmol) em DCM (2 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à rt de um dia para o outro, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (MeOH/EtOAc=1/20~1/3) para resultar no produto do título como um óleo amarelo (120 mg, rendimento de 22%).

[0776]RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J =

8,0 Hz, 2H), 5,83~5,78 (m, 1H), 5,60 (br, 1H), 5,34~5,18 (m, 2H), 4,20~4,05 (m, 1H), 3,71~3,61 (m, 1H), 3,13~2,95 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

#### Descrição 293

2-(bromometil)-1-tosilpirrolidina-3,4-diol (D293)

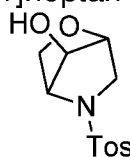


[0777]A uma solução de *N*-(2,3-di-hidroxipent-4-en-1-il)-4-metilbenzenossulfonamida (135 mg, 0,5 mmol) em DME (4 ml) e água (1 ml) adicionou-se NBS (84 mg, 0,5 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2 h, então, concentrada. O resíduo foi purificado por coluna reversa (MeCN/H<sub>2</sub>O = 5/95~80/20) para resultar no produto do título como um sólido branco (120 mg, rendimento de 69%).

[0778]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68~7,64 (m, 2H), 7,30~7,19 (m, 2H), 4,17~3,27 (m, 7H), 2,68~2,50 (m, 1H), 2,38~2,30 (m, 3H), 1,60 (br, 1H).

#### Descrição 294

5-tosil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol (D294)



[0779]Uma mistura de 2-(bromometil)-1-tosilpirrolidina-3,4-diol (120 mg, 0,34 mmol) em NaOH aq. (2 M, 2 ml) foi agitada à rt de um dia para o outro, então purificada por coluna reversa (MeCN/H<sub>2</sub>O=5/95~80/20) para resultar no produto do título como um óleo incolor (85 mg, rendimento de 93%).

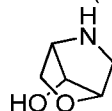
[0780]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74~7,70 (m, 2H), 7,35~7,31 (m, 2H), 5,13~5,11 (m, 0,5H), 4,87~4,85 (m, 0,5H), 4,70~4,66 (m, 0,5H), 4,25~3,81 (m, 4,5H), 3,40~3,38 (m, 1H), 2,45~2,43 (m, 3H).

[0781]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 3,61 min & 3,77 min; MS Calcd.:269,07, MS Encontrada: 270,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 295

2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol (D295)

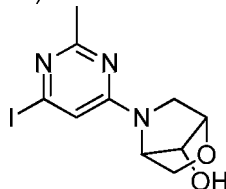


[0782]A uma solução de naftaleno (952 mg, 7,43 mmol) em DME (10 ml) adicionou-se sódio (342 mg, 14,85 mmol) à temperatura ambiente sob N<sub>2</sub>. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Então, 5-tosil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol (1,0 g, 3,71 mmol) foi dissolvido em DME seco (10 ml) e resfriado a -70 °C. A solução de naftaleno acima foi adicionada por gotejamento. A adição continuou até uma cor verde e persistente e ser mantida. A mistura de reação foi deixada à temperatura ambiente, então, arrefecida bruscamente com <sup>i</sup>PrOH, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 5:1) para resultar no produto do título (410 mg, rendimento de 96%) como um sólido amarelo.

[0783]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,24 min; MS Calcd.:115,1, MS Encontrada: 116,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 296

5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol (D296)



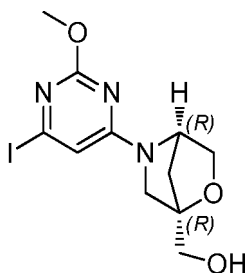
[0784]A uma mistura de 4,6-di-iodo-2-metilpirimidina (1.20 g, 3.47 mmol) e 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol (400 mg, 3,47 mmol) em i-PrOH (10 ml) e THF (10 ml) adicionou-se Et<sub>3</sub>N (1,05 g, 10,42 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C de um dia para o outro, resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc (30 ml)

e água (30 ml). A parte orgânica foi purificada por coluna C<sub>18</sub> (eluente: MeCN/H<sub>2</sub>O = 5/95 a 95/5) para resultar no produto do título (400 mg, rendimento: 35%) como um sólido amarelo pálido.

[0785]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 12,0 min]: Rt = 4,267 min & 4,630 min; MS Calcd.:333,0, MS Encontrada: 334,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 297

((1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (D297)

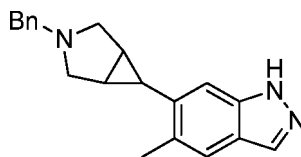


[0786]A uma suspensão de 4,6-di-iodo-2-metoxipirimidina (510 mg, 1,42 mmol) e sais (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetanol trifluoroacetato (400 mg, 1,42 mmol) em DMF (20 ml) adicionou-se DIPEA (735 mg, 5,7 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml), então, lavada com água (50 ml x 3) e salmoura (50 ml). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seca, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna em gel de sílica (PE:EtOAc = 2:1) para resultar no produto do título (250 mg, rendimento de 49%) como um óleo incolor.

[0787]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,968 min; MS Calcd: 363,01, MS Encontrada: 364,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 298

6-(3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1H-indazol (D298)

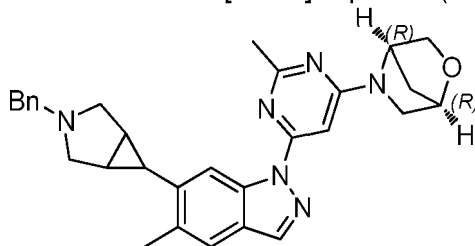


[0788]A uma solução de 6-(3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (400 mg, 1,03 mmol) em MeOH (20 ml) adicionou-se HCl/MeOH (3M, 20 ml) à rt. A mistura de reação foi agitada à rt por 16 horas e concentrada para resultar no produto como um sólido amarelo (340 mg, produto bruto).

[0789]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,783 min; MS Calcd: 303,17, MS Encontrada: 304,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 299

(1R,4R)-5-(6-(6-(3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D299)

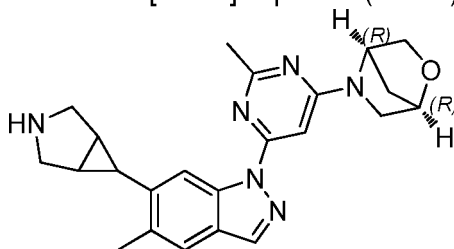


[0790]A uma solução de 6-(3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1H-indazol (340 mg, 1,12 mmol) e (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (355 mg, 1,12 mmol) em tolueno (30 ml) adicionou-se CuI (320 mg, 1,68 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (475 mg, 2,24 mmol) e *N,N'*-dimetiletenodiamina (200 mg, 2,24 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h, resfriada à rt, tratada com NH<sub>4</sub>OH e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As partes orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com PE/EtOAc = 2/1 para resultar no produto desejado como um sólido branco (290 mg, rendimento: 57%).

[0791]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,843 min; MS Calcd: 492,26, MS Encontrada: 493,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 300

(1R,4R)-5-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (D300)

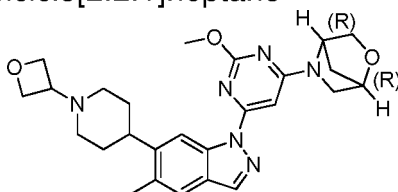


[0792]A uma solução de (1R,4R)-5-(6-(6-(3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (290 mg, 0,59 mmol) em MeOH (20 ml) adicionou-se 10% Pd/C (290 mg) à rt sob H<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada à rt de um dia para o outro, filtrada e concentrada para resultar no produto do título como um sólido branco (220 mg, rendimento: 92%).

[0793]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,213 min; MS Calcd: 402,22, MS Encontrada: 403,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 1

(1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0794]5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (100 mg, 0,368 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (122,7 mg, 0,368 mmol), CuI (70,2 mg, 0,368 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (156,4 mg, 0,737mmol), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (64,9 mg, 0,737 mmol) em tolueno (5 ml) foram

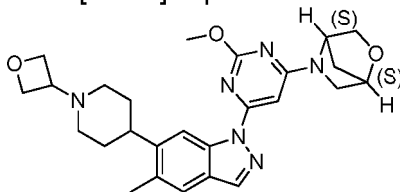
agitados a 100 °C por 4 h. Então, a mistura foi resfriada à r.t. A fase orgânica foi diluída com EtOAc(20 ml) e filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado para obter o produto bruto, que foi redissolvido em DCM (5 ml) e adicionalmente purificado com TLC prep para obter o produto do título como um sólido branco (90 mg, rendimento de 51%)

[0795]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,30-5,27 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 5H), 4,16 (s, 3H), 3,94-3,88 (q,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 3,57-3,45 (m, 4H), 2,94-2,91 (d,  $J$  = 10,8 Hz, 2H), 2,86-2,80(m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,04-1,82 (m, 7H).

[0796]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de TFA) e 20% de ACN (0,1% de TFA) a 20% de água (0,1% de TFA) e 80% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]:  $R_t$  = 4,72 min; MS Calcd.:476, MS Encontrada: 477  $[\text{M} + \text{H}]^+$

#### Exemplo 2

(1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



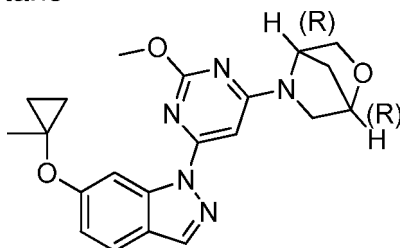
[0797]5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (80 mg, 0,294 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (98,2 mg, 0,294 mmol) , CuI (70,2 mg, 0,368 mmol,),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (125,2 mg, 0,589mmol),  $N^1,N^2$ -dimetiletano-1,2-diamina (52,9 mg, 0,589 mmol) em tolueno (5 ml) foram agitados a 100 °C por 4 h. Então, a mistura foi resfriada à rt. A fase orgânica foi diluída com EtOAc (20 ml) e filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado para obter o produto bruto. O produto bruto foi redissolvido em DCM (5 ml) e adicionalmente purificado com TLC prep para obter o produto do título como um sólido branco (90 mg, rendimento de 64%)

[0798]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,30-5,27 (s, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 5H), 4,16 (s, 3H), 3,97-3,88 (q,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 3,57-3,45 (m, 4H), 2,94-2,91 (d,  $J$  = 9,6 Hz, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,04-1,82(m, 7H).

[0799]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de TFA) e 10% de ACN (0,1% de TFA) a 10% de água (0,1% de TFA) e 90% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]:  $R_t$  = 5,71 min; MS Calcd.:476, MS Encontrada: 477  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 3

(1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



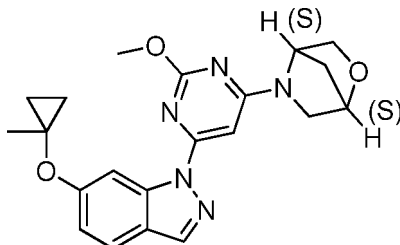
[0800]Uma mistura de 6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (50 mg, 0,25 mmol)), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (91 mg, 0,27 mmol),  $\text{CuI}$  (47 mg, 0,25 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (106 mg, 0,5 mmol) e  $N,N'$ -dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (71 mg, 0,5 mmol) em tolueno (3,0 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com salmoura (50 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada para resultar no composto do título (36 mg, 34%) como um sólido branco.

[0801]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,44 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 3,70 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,57 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H).

[0802]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min]:  $R_t$  = 3,5616 min, MS Calcd.:393, MS Encontrada: 394  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Exemplo 4

(1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



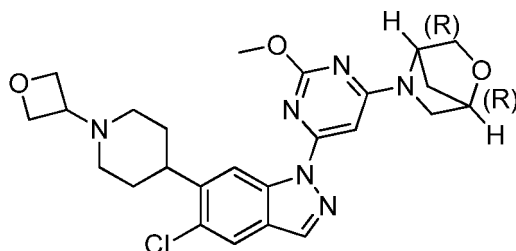
[0803] Uma mistura de (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (98 mg, 0,293 mmol), 6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (50 mg, 0,266 mmol), CuI (51 mg, 0,266 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (113 mg, 0,532 mmol) e *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (76 mg, 0,532 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas sob N<sub>2</sub>. A reação foi diluída com EtOAc (50 ml), lavada com salmoura (50 ml x 3), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC quiral (coluna: Chiralpak IC; 5 µm 20 x 150 mm; Fase: Hex:EtOH = 70:30, taxa de fluxo: 15 ml/min; comprimento de onda: 230 nm) para resultar no composto do título (27 mg, 26%) como um sólido branco.

[0804] NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (dr s, 1H), 5,25 (dr s, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,62-3,43 (m, 2H), 2,04-1,90 (s, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,12-1,04 (m, 2H), 0,75-0,68 (m, 2H).

[0805] LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,083 min; MS Calcd.: 393, MS Encontrada: 394 [M + H]<sup>+</sup>.

## Exemplo 5

(1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



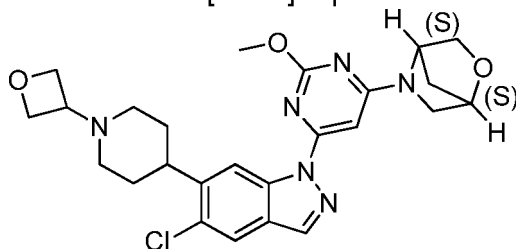
[0806]DMEDA (59  $\mu$ l, 0,54 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (80 mg, 0,27 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, 0,30 mmol), CuI (52 mg, 0,27mmol) e  $K_3PO_4$  (117 mg, 0,54 mmol) em tolueno (5 ml) sob Ar. A reação foi agitada a 100 °C por 3,5 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH = 50:1) para resultar no produto como um sólido branco (35 mg, rendimento: 26%).

[0807]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 5,217 min; MS Calcd: 496,2, MS Encontrada: 497,7  $[M + H]^+$ .

[0808]RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,56 (br 1H), 5,27 (br 1H), 4,75 (s, 1H), 4,72-4,55 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,66-3,36 (m, 3H), 3,13 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 2,93 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 2,05-1,78 (m, 8H).

#### Exemplo 6

(1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0809]A uma solução de 5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (80 mg, 0,27 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, 0,27 mmol), CuI (52 mg, 0,27 mmol) e  $K_3PO_4$  (117

mg, 0,54 mmol) em tolueno seco (5 ml) adicionou-se N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (59 mg, 0,54 mmol). A suspensão foi desgaseificada com Ar e refluxada a 90 °C por 3 horas. Após a reação ser resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada. O resíduo foi lavado com DCM (20 ml). Então, o solvente do filtrado foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (DCM: MeOH = 10:1) para resultar no produto do título (80 mg, rendimento: 58,7%) como um sólido branco.

[0810]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,56 (br 1H), 5,26 (br 1H), 4,75 (s, 1H), 4,70-4,50 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 3H), 3,13 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 2,93 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,08-1,79 (m, 8H).

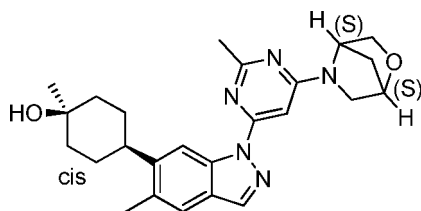
[0811]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]:  $R_t = 5,04$  min; MS Calcd: 496, MS Encontrada: 497  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplos 7 e 8

[0812]Uma solução de 4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metil-pirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (166 mg, 0,40 mmol) em THF seco (5,0 ml) foi resfriada a -20°C e brometo de metilmagnésio (2,0 ml, 2,0 mmol) foi adicionado por gotejamento. Então, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com salmoura (15 ml) a 0 °C e a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml x 3). As camadas orgânicas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC prep para resultar em dois sólidos brancos:

#### Exemplo 7

Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (34 mg, rendimento de = 19,7%).

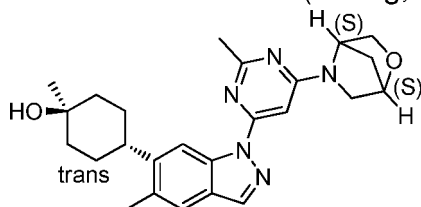


[0813]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (m, 3H), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,77-1,63 (m, 6H).

[0814]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 8,49 min; MS Calcd: 433,55, MS Encontrada: 434,6  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 8

Trans-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (21 mg, rendimento de = 12,1%)



[0815]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,92-1,91 (m, 4H), 1,71-1,69 (m, 4H), 1,60-1,59 (m, 6H).

[0816]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 7,36 min; MS Calcd: 433, MS Encontrada: 434  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0817]Waters 2767/Qda; I Waters XBridge 30 x 150 mm 5  $\mu\text{m}$ ; taxa de fluxo: 20 ml/min; comprimento de onda: 214 nm/254 nm;

[0818]A:  $\text{H}_2\text{O}$  , B: CAN

[0819]Método:

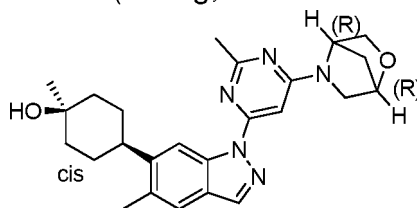
Tempo	B%
0	10
2	60
12	90
12,5	95
15	95
15,2	10
18	10
0	10

### Exemplos 9 e 10

[0820] Uma solução de 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (120 mg, 0,29 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada por gotejamento a brometo de metilmagnésio (1 N em THF, 15 ml, 15 mmol) a -20 °C com agitação. Então, a reação foi deixada a 25 °C com agitação por 3 horas. Então a reação foi bruscamente arrefecida com NH<sub>4</sub>Cl sat. (20 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 × 20 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (2 × 50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para obter o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC Prep para obter dois sólidos brancos:

### Exemplo 9

Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (Único isômero desconhecido 1, Rt = 7,266 min) como um sólido branco (23 mg, rendimento de 18,4%)



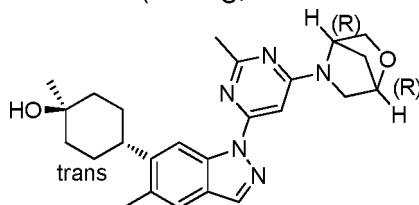
[0821] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,30 (br, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,54-3,53 (m, 2H), 2,81-2,75 (t, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,67-

1,60(m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,32 (m, 1H).

[0822]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN (0,1% de TFA) a 30% de água (0,1% de TFA) e 70% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 7,27 min; MS Calcd.:433, MS Encontrada: 434 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 10

Trans-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (Único isômero desconhecido 2, Rt = 5,939 min) como um sólido branco (23 mg, rendimento de 18,4%).



[0823]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,28 (brs, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 6H), 1,77-1,69 (m, 4H), 1,43(s, 3H).

[0824]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN (0,1% de TFA) a 30% de água (0,1% de TFA) e 70% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: pureza 99,1%, Rt = 5,94 min; MS Calcd.: 433, MS Encontrada: 434 [M + H]<sup>+</sup>.

[0825]Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30 x 150 mm 5 μm; taxa de fluxo: 20 ml/min; comprimento de onda: 214 nm/254 nm; Gatilho: 254 nm, A: H<sub>2</sub>O, B: CAN

[0826]Método:

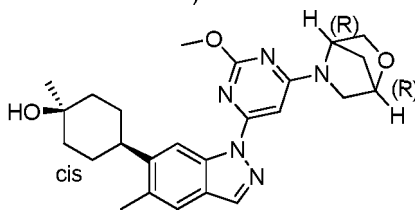
Tempo	B%
0	10
2	60
12	90
12,5	95
15	95
15,2	10
18	10

## Exemplos 11 e 12

[0827]A uma solução de MeMgBr (3,0 mol/l em Et<sub>2</sub>O, 0,28 ml, 0,84 mmol) em THF (10 ml) adicionou-se 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanona (120 mg, 0,28 mmol) por gotejamento a -20 °C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente de um dia para o outro sob N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi despejada em NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (50 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC prep (Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30 x 150 mm 5 µm; taxa de fluxo: 20 ml/min; comprimento de onda: 214 nm/254 nm; Gatilho: 254 nm, H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA): acetonitrila = 90:10~10:90) para resultar em dois sólidos brancos.

## Exemplo 11

Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (Único isômero desconhecido 2, Rt = 1,848 min) (18 mg, 14% de rendimento)

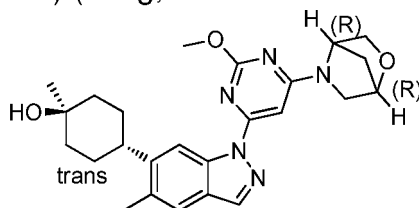


[0828]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,879 (s, 1H), 8,064 (s, 1H), 7,497 (s, 1H), 6,534 (s, 0,6H), 5,256 (s, 0,5H), 4,735 (s, 1H), 4,178 (s, 3H), 3,911-3,890 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,540-3,464 (d, J = 30,4 Hz, 2H), 2,822-2,768 (m, 1H), 2,457 (s, 3H), 1,974~1,940 (m, 4H), 1,602~1,569 (m, 4H), 1,308 (s, 3H), 0,880-0,836 (m, 4H).

[0829]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,848 min; MS Calcd: 449, MS Encontrada: 450[M + H]<sup>+</sup>.

## Exemplo 12

Trans-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (Único isômero desconhecido 1, Rt = 1,631min) (9 mg, 7% de rendimento)

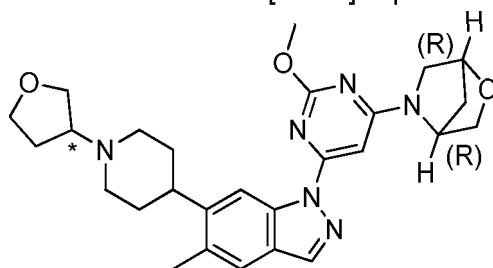


[0830]RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,776 (s, 1H), 8,070 (s, 1H), 7,510 (s, 1H), 6,557 (s, 0,6H), 5,249 (s, 0,5H), 4,741 (s, 1H), 4,164 (s, 3H), 3,911-3,895 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 3,552-3,481 (d,  $J$  = 28,4 Hz, 2H), 2,876-2,856 (m, 1H), 2,461 (s, 3H), 1,924~1,866 (m, 4H), 1,694~1,658 (m, 4H), 1,559 (s, 3H), 0,880-0,835 (m, 4H).

[0831]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: Rt = 1,631 min; MS Calcd: 449, MS Encontrada: 450  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Exemplos 13 e 14

(1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0832]A uma mistura de 5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (100 mg, 0,35 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (130 mg, 0,39 mmol), CuI (67 mg, 0,35 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (150 mg, 0,7 mmol) em tolueno (5 ml) adicionou-se  $\text{N}^1, \text{N}^2$ -dimetiletano-1,2-diamina (62 mg, 0,7 mmol) à rt sob proteção de  $\text{N}_2$ . A mistura foi aquecida a 90 °C por 2 h sob  $\text{N}_2$ . A mistura de reação foi despejada em água (30 ml) e a mistura foi extraída com

EtOAc (20 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas para resultar no produto bruto como um sólido branco. (100 mg, rendimento: 58%). O composto foi quiralmente separado por KERMANDA.

[0833]HPLC prep quiral: AD-H, 0,46 cm de I.D. x 15 cm L, Fase: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60/ 40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C

Único isômero desconhecido 1 (E13, Rt = 3,147 min)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,35 (s, 0,7H), 4,73 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,99~3,98 (m, 4H), 3,85~3,79 (m, 1H), 3,69~3,62 (m, 1H), 3,54~3,42 (m, 1H), 3,16~3,13 (m, 1H), 3,06~3,05 (m, 1H), 2,99~2,94 (m, 1H), 2,85~2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27~2,21 (m, 2H), 2,15~2,11 (m, 1H), 2,00~1,98 (s, 8H).

[0834]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 1,98 min; MS Calcd: 490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

[0835]HPLC Quiral [AD-H, 0,46 cm de I.D. x 15 cm L, Fase: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60/ 40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt: 3,147 min; ee: 100%

Único isômero desconhecido 2 (E14, Rt = 5,410 min):

[0836]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,35 (s, 0,7H), 4,73 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,99~3,96 (m, 4H), 3,87~3,79 (m, 1H), 3,69~3,62 (m, 1H), 3,54~3,42 (m, 1H), 3,16~3,12 (m, 1H), 3,06~3,05 (m, 1H), 2,98~2,94 (m, 1H), 2,85~2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27~2,21 (m, 2H), 2,15~2,11 (m, 1H), 2,00~1,98 (s, 8H).

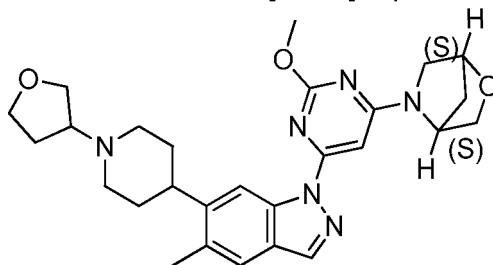
[0837]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:

Rt = 4,67 min; MS Calcd: 490 MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

[0838]HPLC Quiral [AD-H, 0,46 cm de I.D. x 15 cm L, Fase: HEP: EtOH (0,1% de DEA) = 60/40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt: 5,410 min; ee: 100%

Exemplos 15 e 16

(1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



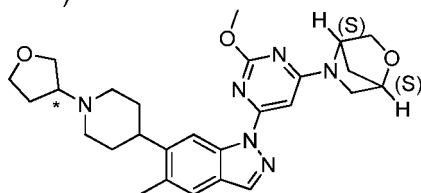
[0839]A uma mistura de 5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (100 mg, 0,35 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (130 mg, 0,39 mmol), CuI (67 mg, 0,35 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150 mg, 0,7 mmol) em tolueno (5 ml) adicionou-se N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (62 mg, 0,7 mmol) à rt sob proteção de N<sub>2</sub>. A mistura foi aquecida a 90 °C por 2 h sob N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi despejada em água (30 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (20 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas para resultar no produto bruto como um sólido branco. (67 mg, rendimento: 39%). O composto foi quiralmente separado por KERMANDA.

[0840]Método quiral: AD-H, 0,46 cm de I.D.\*15 cm L, Fase: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) = 60/ 40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C.

Exemplo 15

(1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, (Único isômero

desconhecido 1, Rt = 5,712 min)



[0841]Sólido branco. (12 mg, 7% de rendimento)

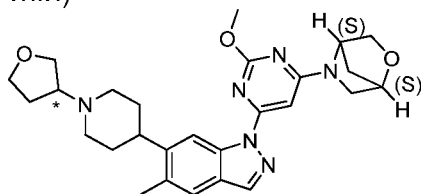
[0842]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,50 (s, 0,9H), 5,35 (s, 0,6H), 4,73 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,99~3,98 (m, 4H), 3,85~3,79 (m, 1H), 3,69~3,62 (m, 1H), 3,54~3,42 (m, 1H), 3,16~3,13 (m, 1H), 3,06~3,05 (m, 1H), 2,99~2,94 (m, 1H), 2,85~2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27~2,21 (m, 2H), 2,15~2,11 (m, 1H), 2,00~1,98 (s, 8H).

[0843]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 2,11 min; MS Calcd: 490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0844]HPLC Quiral [AD-H, 0,46 cm de I.D. x 15 cm L, Fase: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 60/40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt: 5,712 min; ee: 100%

#### Exemplo 16

(1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, (Único isômero desconhecido 2, Rt = 6,709 min)



[0845]Sólido branco. (11 mg, 6% de rendimento)

[0846]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,50 (s, 0,9H), 5,35 (s, 0,7H), 4,73 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,99~3,96 (m, 4H), 3,87~3,79 (m, 1H), 3,69~3,62 (m, 1H), 3,54~3,42 (m, 1H), 3,16~3,12 (m, 1H),

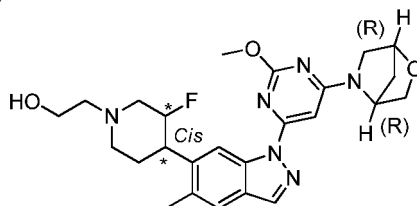
3,06~3,05 (m, 1H), 2,98~2,94 (m, 1H), 2,85~2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27~2,21 (m, 2H), 2,15~2,11 (m, 1H), 2,00~1,98 (s, 8H).

[0847]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 2,10 min; MS Calcd: 490,6, MS Encontrada: 491,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[0848]HPLC Quiral [AD-H, 0,46 cm de I.D. x 15 cm L, Fase: HEP:EtOH(0,1% de DEA) = 60/40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt: 6,709 min; ee: 100%

#### Exemplo 17

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanol (Único isômero desconhecido 1, Rt = 11,593 min) (de pico 1)



[0849]A uma mistura de 2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 1, 60 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em THF seco (3 ml) foi adicionado LiAlH<sub>4</sub> (22 mg, 0,55 mmol). A mistura foi agitada à rt por 30 min, arrefecida bruscamente com EtOAc (20 ml), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna C<sub>18</sub> eluído com MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O, de 5/95 a 90/10) para resultar no produto alvo como um sólido branco (29 mg, rendimento: 55%).

[0850]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,53 (br, 0,7H), 5,26 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,73 (br, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91~3,89 (m, 2H), 3,68~3,66 (m, 2H), 3,58~3,53 (m, 1H), 3,41~3,39 (m, 1H), 3,14~3,02 (m, 1H), 3,01~2,99 (m, 1H), 2,71~2,68 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36~2,23 (m, 2H), 1,94~1,82 (m, 3H), 1,58~1,57 (m, 2H).

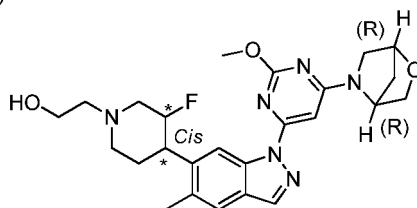
[0851]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,92 (s)

[0852]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]:  $R_t$  = 3.80 min; MS Calcd.: 482, MS Encontrada: 483  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0853]HPLC Quiral [AD 4,6 × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 35 °C]:  $R_t$ : 11,625 min, 100% ee.

### Exemplo 18

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etano (Único isômero desconhecido 2,  $R_t$  = 18.919 min) (de pico 2)



[0854]2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 2, 80 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em THF seco (3 ml),  $\text{LiAlH}_4$  (30 mg, 0,75 mmol) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada à  $R_t$  por 30 min. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com EtOAc (20 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna  $\text{C}_{18}$  eluído com MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ , de 5/95 a 90/10) para resultar no produto alvo como um sólido branco (30 mg, rendimento: 40%).

[0855]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,7H), 5,26 (br, 0,6H), 4,95~4,91 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,93~3,88 (m, 2H), 3,74~3,72 (m, 2H), 3,51~3,49 (m, 3H), 3,15~3,14 (m, 2H), 2,79~2,78 (m, 2H) 2,48 (s, 3H), 2,42~2,36 (m, 3H), 2,01~1,88 (m, 4H).

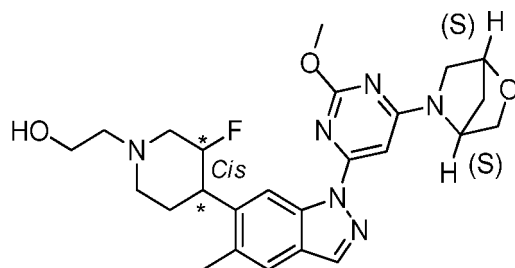
[0856]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,92 (s)

[0857]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 3,83 min; MS Calcd.: 482, MS Encontrada: 483 [M + H]<sup>+</sup>.

[0858]HPLC Quiral [AD 4,6 × 250 mm, 5 µm (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 35 °C]: Rt: 18,919 min, 95,3% de ee.

### Exemplo 19

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanol (de Pico 1) (Único isômero desconhecido 1)



[0859]LiAlH<sub>4</sub> (19 mg, 0,50 mmol) foi adicionado à solução de Cis-2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 1, 52 mg, 0,10 mmol) em THF (2 ml) e a reação foi agitada à rt por 60 min. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com EtOAc e NH<sub>4</sub>Cl. sat. Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash C<sub>18</sub> (acetonitrila: água = 5:95 ~ 90:10) para resultar no produto como um sólido branco (29 mg, rendimento: 61%).

[0860]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,57 (br, 0,9H), 5,24 (br, 0,4 H), 4,91~4,85 (m, 0,5H), 4,79~4,74 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,93~3,86 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,59~3,39(m, 3H), 3,18~3,08 (m, 1H), 3,02 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,73~2,66 (m, 2H), 2,56~2,52 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 2,00~1,84 (m, 4H).

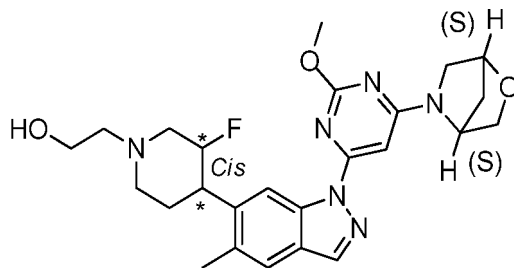
[0861]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,91 (s)

[0862]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: pureza 100%,  $R_t$  = 4,76 min; MS Calcd: 482, MS Encontrada: 483  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0863]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  25 cm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023). Injeção: 10  $\mu\text{l}$ , Fase móvel: Hexano:EtOH (0,2% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]:  $R_t$ : 13,088 min, ee: 100%

#### Exemplo 20

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanol (de Pico 2) (Único isômero desconhecido 2)



[0864] $\text{LiAlH}_4$  (19 mg, 0,50 mmol) foi adicionado à solução de Cis- 2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 2, 53 mg, 0,10 mmol) em THF (2 ml) e a reação foi agitada à  $R_t$  por 60 min. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com EtOAc e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash  $\text{C}_{18}$  (acetonitrila: água = 5:95 ~ 90:10) para resultar no produto como um sólido branco (36 mg, rendimento: 74%).

[0865]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,56 (br, 0,9H), 5,26 (br, 0,4 H), 4,92~4,86 (m, 0,5H), 4,80~4,74 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,93~3,88 (m, 2H), 3,68 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 3,59~3,40 (m, 3H), 3,18~3,08 (m, 1H), 3,03 (d,  $J$  = 10,8 Hz, 1H), 2,73~2,66 (m, 2H), 2,56~2,52 (m, 1H),

2,49 (s, 3H), 2,38 (dd,  $J = 9,6, 4,0$  Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,01~1,84 (m, 4H).

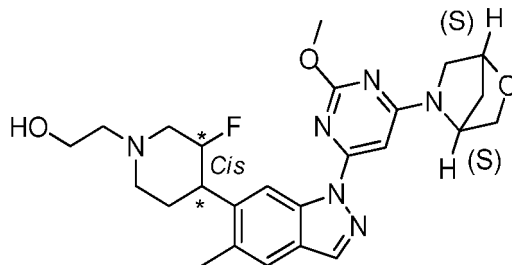
[0866]RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,94 (s)

[0867]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 4,77 min; MS Calcd: 482, MS Encontrada: 483  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0868]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  25 cm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023). Injeção: 10  $\mu\text{l}$ , Fase móvel: Hexano:EtOH (0,2% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35  $^{\circ}\text{C}$ ]: Rt: 16,844 min, ee: 96,5%

#### Exemplo 21

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanol (de Pico 1, Único isômero desconhecido 1)



[0869] $\text{LiAlH}_4$  (21 mg, 0,56 mmol) foi adicionado à solução de Cis-2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 1, 57 mg, 0,11 mmol) em THF (2 ml) e a reação foi agitada à Rt por 60 min. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com EtOAc e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash  $\text{C}_{18}$  (acetonitrila: água = 5:95 ~ 90:10) para resultar no produto como um sólido branco (37 mg, rendimento: 71%).

[0870]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (br, 0,9H), 5,31 (br, 0,4 H), 4,97~4,89 (m, 0,5H), 4,84~4,74 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 3,91 (brs, 2H), 3,71~3,66 (m, 2H), 3,56~3,43(m, 3H), 3,18~3,08 (m, 1H),

3,05 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 2,73~2,69 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (dd,  $J = 10,0, 4,4$  Hz, 1H), 2,30 (dd,  $J = 12,0, 2,0$  Hz, 1H), 2,00~1,84 (m, 4H).

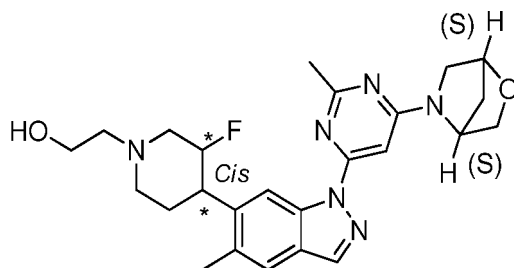
[0871]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,88 (s)

[0872]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 4,43 min; MS Calcd: 466, MS Encontrada: 467  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0873]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  25 cm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023). Injeção: 10  $\mu\text{l}$ , Fase móvel: Hexano:EtOH (0,2% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]: Rt: 8,762 min, ee: 100%

#### Exemplo 22

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanol (de Pico 2) (Único isômero desconhecido 2):



[0874] $\text{LiAlH}_4$  (19 mg, 0,51 mmol) foi adicionado à solução de Cis-2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 2, 52 mg, 0,10 mmol) em THF (2 ml) e a reação foi agitada à Rt por 60 min. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com EtOAc e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash  $\text{C}_{18}$  (acetonitrila: água = 5:95 ~ 90:10) para resultar no produto como um sólido branco (30 mg, rendimento:63%).

[0875]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (br, 0,9H), 5,29 (br, 0,4 H), 4,96~4,90 (m, 0,5H), 4,84~4,78 (m, 0,5 H), 4,74

(s, 1H), 3,91 (brs, 2H), 3,71~3,66 (m, 2H), 3,56~3,43(m, 3H), 3,18~3,08 (m, 1H), 3,05 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,73~2,69 (m, 2H), 2,61 (s, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (dd,  $J = 10,0, 4,0$  Hz, 1H), 2,30 (dd,  $J = 12,0, 2,0$  Hz, 1H), 2,01~1,88 (m, 4H).

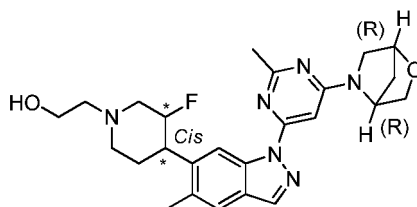
[0876]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,88 (s)

[0877]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: pureza 100%,  $R_t = 4,46$  min; MS Calcd: 466, MS Encontrada: 467  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0878]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  25 cm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023). Injeção: 10  $\mu\text{l}$ , Fase móvel: Hexano:EtOH (0,2% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]:  $R_t$ : 10,654 min, ee: 97,4%

#### Exemplo 23

Cis-2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanol (Único isômero desconhecido 1,  $R_t = 9,718$  min)



[0879] $\text{LiAlH}_4$  (12 mg, 0,32 mmol) foi adicionado à solução de Cis-2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 1, 60 mg, 0,12 mmol) em THF (5 ml) e a reação foi agitada à rt por 10 min. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (0,5 ml). Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash  $\text{C}_{18}$  (acetonitrila : água = 5:95 ~ 90:10) para resultar no produto como um sólido branco sujo. (16 mg, 29% de rendimento)

[0880]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s,

1H), 6,70 (br, 0,9H), 5,35~5,29 (m, 0,3H), 4,94~4,79 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,72~3,69 (m, 2H), 3,55~3,42 (m, 3H), 3,15~3,02 (m, 2H), 2,73~2,69 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,35~2,21 (m, 2H), 1,99~1,92 (m, 4H).

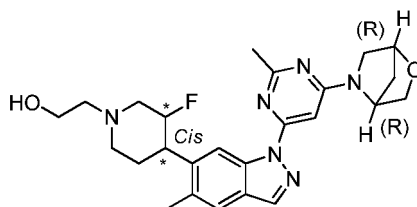
[0881]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,89 (s)

[0882]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 4,33 min; MS Calcd: 466, MS Encontrada: 467  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0883]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  25 cm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023). Injeção: 10  $\mu\text{l}$ , Fase móvel: Hexano:EtOH (0,2% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]: Rt: 9,718 min, ee: 97,5%

#### Exemplo 24

Cis-2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanol (Único isômero desconhecido 2, Rt = 13,492 min)



[0884] $\text{LiAlH}_4$  (7,6 mg, 0, 2 mmol) foi adicionado à solução de Cis-2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetato de etila (de Pico 2, 51 mg, 0,1 mmol) em THF (5 ml) e a reação foi agitada à Rt por 10 min. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (0,5 ml). Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash  $\text{C}_{18}$  (acetonitrila:água = 5:95 ~ 90:10) para resultar no produto como um sólido branco sujo. (11 mg, 24% de rendimento)

[0885]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s,

1H), 6,68 (br, 0,7H), 5,28 (br, 0,2H), 4,94~4,81 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,54~3,44 (m, 3H), 3,15~3,11 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,37~2,24 (m, 2H), 2,01~1,99 (m, 4H).

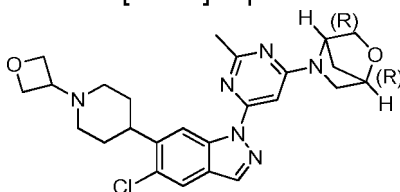
[0886]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,89 (s)

[0887]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 4,41 min; MS Calcd: 466,3, MS Encontrada: 467,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0888]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  25 cm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023). Injeção: 10  $\mu\text{l}$ , Fase móvel: Hexano:EtOH (0,2% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35  $^{\circ}\text{C}$ ]: Rt: 13,492 min, ee: 94,6%

#### Exemplo 25

(1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0889]A uma mistura de 5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (80 mg, 0,274 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (87 mg, 0,274 mmol), CuI (52 mg, 0,273 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (175 mg, 0,824 mmol) sob argônio à temperatura ambiente, adicionou-se tolueno seco (3,0 ml), seguido de adição de *N,N'* dimetiletilenodiamina (48 mg, 0,544 mmol) por meio de seringa. A reação foi agitada sob argônio a 100  $^{\circ}\text{C}$  por 2,5 horas.

[0890]A mistura de reação foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com DCM/MeOH = 50/1 resultando no produto impuro desejado como sólido amarelo (80 mg, confirmado por TLC). O produto obtido foi adicionalmente purificado por HPLC preparativa

(condições ácidas). As frações foram concentradas até a secura resultando no sal de TFA do produto desejado como sólido branco. O sólido branco foi suspenso em água (5 ml) e  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  aq. (2 ml) foi adicionado. O produto resultante foi filtrado e a torta de filtro foi suspensa em água (10 ml) com adição de uma pequena quantidade de MeOH (ca. 1 ml). A secagem adicional sob liofilizador resultou no produto puro desejado como sólido branco (47 mg, rendimento: 35%).

[0891]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,94 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,68 (br 1H), 5,30 (br 1H), 4,75-4,71 (m, 5H), 3,91 (s, 2H), 3,59-3,40 (m, 3H), 3,14 (t,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 2,97 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,08-1,85 (m, 8H).

[0892]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:  $R_t = 5,64$  min; MS Calcd: 480, MS Encontrada: 481  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0893]HPLC Prep:

[0894]Instrumento: Gilson 281, Coluna: YMC-Actus Triart Prep C18-S 250 x 20 mm 10  $\mu\text{m}$

[0895]Taxa de fluxo: 20 ml/min, Comprimento de onda: 214 nm/254 nm, Gatilho: 254 nm

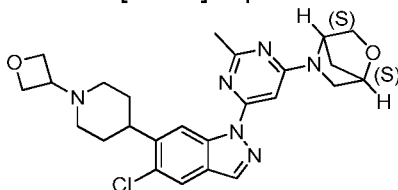
[0896]Fase móvel A:  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA), Fase móvel B: CAN

[0897]Método de gradiente:

Tempo	B%
0	20
15,2	40
15,5	95
17,5	95
17,7	10
20	10

## Exemplo 26

(1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano



[0898]A uma mistura de 5-cloro-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (80 mg, 0,274 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano (87 mg, 0,274 mmol), CuI (52 mg, 0,273 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (175 mg, 0,824 mmol) sob argônio à temperatura ambiente adicionou-se tolueno seco (3,0 ml), seguido de adição de *N,N*-dimetiletilenodiamina (48 mg, 0,544 mmol) por meio de seringa. A reação foi agitada sob argônio a 100 °C por 4 horas.

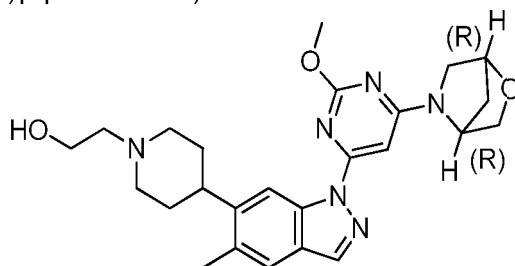
[0899]A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com DCM/MeOH = 30/1 resultando no produto impuro desejado como sólido amarelo. O produto obtido foi adicionalmente purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com DCM/MeOH = 40/1 resultando em um sólido amarelo claro. O sólido foi dissolvido em MeCN (2 ml) e água (6 ml) foi adicionada, o sólido branco precipitado. O produto resultante foi filtrado e a torta de filtro foi lavada com água (10 ml), seco sob lâmpada infravermelha e coletado para resultar no produto puro desejado como sólido branco (51 mg, rendimento: 38%).

[0900]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,68 (br 1H), 5,35 (br 1H), 4,75-4,70 (m, 5H), 3,91 (s, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,97 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,06-1,84 (m, 8H).

[0901]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: pureza: 97% a 254 nm; R.T. = 5,47 min; MS Calcd: 480,20, MS Encontrada: 481,7 [M + H]<sup>+</sup>.

## Exemplo 27

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etanol



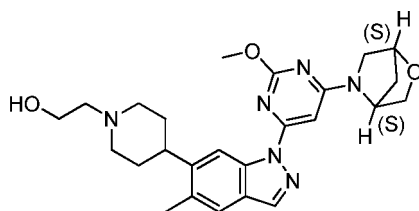
[0902]LiAlH<sub>4</sub> (30 mg, 0,79 mmol) foi adicionado à solução de 2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (80 mg, 0,16 mmol) em THF (5 ml) e a reação foi agitada à Rt por 0,5 hora. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com EtOAc. Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash C<sub>18</sub> (acetonitrila:água = 5:95 ~ 100:0) para resultar no produto como um sólido marrom (24 mg, rendimento: 33%).

[0903]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,78 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,56 (br, 1H), 5,28 (br, 0,5H), 4,74 (br, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,93 (dd, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,55~3,48 (m, 2H), 3,11 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,90~2,81 (m, 1H), 2,62 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,00~1,75 (m, 7H).

[0904]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,69 min; MS Calcd: 464, MS Encontrada: 465 [M + H]<sup>+</sup>.

## Exemplo 28

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etanol



[0905]  $\text{LiAlH}_4$  (19 mg, 0,5 mmol) foi adicionado à solução de 2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (103 mg, 0,2 mmol) em THF (5 ml) e a reação foi agitada à Rt por 0,5 hora. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,5 ml). Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash  $\text{C}_{18}$  (acetonitrila: água = 5:95 ~ 100:0) para resultar no produto como um sólido marrom. (47 mg, 50% de rendimento)

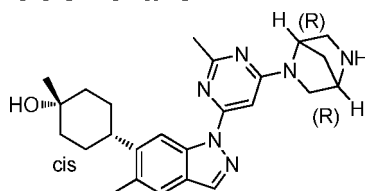
[0906] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,56 (br, 0,9H), 5,26 (br, 0,6H), 4,74 (br, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,92~3,89 (m, 2H), 3,69~3,65 (m, 2H), 3,55~3,47 (m, 2H), 3,14~3,10 (m, 2H), 2,87 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,65~2,62 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30~2,27 (m, 2H), 1,99~1,75 (m, 6H).

[0907] LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 4,53 min; MS Calcd: 464,3, MS Encontrada: 465,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 29

#### Etapa 1:

Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol:



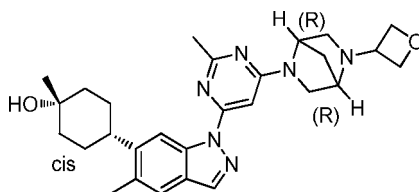
[0908] Cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (90 mg, 0,07 mmol) e TFA (2 ml) em DCM (5 ml) foi agitada à rt por 3 horas. A reação foi

concentrada. O sólido foi diluído com MeOH (20 ml) e basificado a pH de 8 a 9. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado para obter cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (80 mg, produto bruto) como um sólido amarelo.

[0909]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min], pureza: 88,4%; Rt = 1,008 min; MS Calcd: 432, MS Encontrada: 433,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

Síntese de Cis-1-metil-4-(5-metil-1-(2-metil-6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanol (Rt = 5,35 min):



[0910]Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (80 mg, 0,18 mmol) e oxetan-3-ona (40 mg, 0,53 mmol) em DCE (10 ml) foi agitada à rt por 15 h. Então, o NaBH<sub>3</sub>CN (70 mg, 1,11 mmol) foi adicionado à mistura e agitado a 40 °C por 2 dias. A reação foi bruscamente arrefecida com MeOH (10 ml) e água (0,5 ml) antes de ser concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC Prep para proporcionar o produto desejado (Rt = 5,35 min) como um sólido branco (13 mg, rendimento de 14%)

[0911]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,62 (brs, 1H), 5,14 (brs, 1H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,56-4,53 (t, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,40 (brs, 2H), 3,02-3,00 (d, 1H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 3H), 1,86-1,77 (m, 5H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,32 (s, 4H).

[0912]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN

(0,1% de TFA) a 30% de água (0,1% de TFA) e 70% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 5,53 min; MS Calcd.:488,6, MS Encontrada: 489,6 [M + H]<sup>+</sup>.

[0913]Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30 x 150 mm 5 µm; Taxa de fluxo: 20 ml/min; comprimento de onda: 214 nm/254 nm; Gatilho: 254 nm

[0914]A: H<sub>2</sub>O

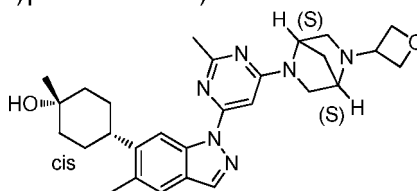
[0915]B: CAN

[0916]Método:

Tempo	B%
0	10
2	45
12	65
12,5	95
15	95
15,2	10
18	10

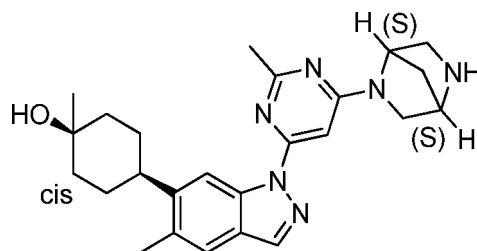
### Exemplo 30

trans-1-metil-4-(5-metil-1-(2-metil-6-((1S,4S)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanol:



### Etapa 1:

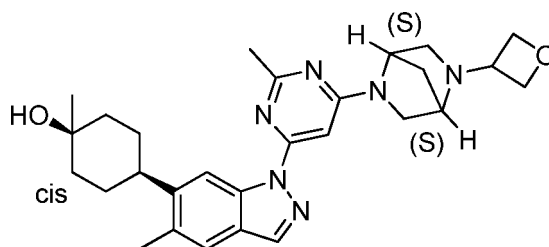
Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol



[0917]Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (85 mg, 0,16 mmol) e TFA (2 ml) em DCM (8 ml) foram agitados à rt por 3 horas. A reação foi concentrada. O sólido foi diluído com MeOH (3 ml) e basificado a um pH de 9 a 10. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado para obter cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (100 mg) como um sólido amarelo. O sólido foi usado na próxima etapa diretamente.

#### Etapa 2:

Cis-1-metil-4-(5-metil-1-(2-metil-6-((1S,4S)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanol (Rt = 5,41 min)



[0918]Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (100 mg), e oxetan-3-ona (50 mg, 0,69 mmol) em DCE (10 ml) foi agitada à rt por 15 h. Então, o Na(CN)BH<sub>3</sub> (145 mg, 2,31 mmol) foi adicionado à mistura e agitado a 25 °C por 1 dia. A reação foi bruscamente arrefecida com MeOH (10 ml) e água (0,5 ml), então, concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC Prep para proporcionar o produto do título como um sólido branco (10 mg, rendimento de 10%)

[0919]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s,

1H), 6,59 (br, 0,9H), 5,15 (br, 0,3H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,56-4,53 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,45~3,31 (m, 2H), 3,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,84 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 2,88 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,01-1,76 (m, 9H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).

[0920]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN (0,1% de TFA) a 30% de água (0,1% de TFA) e 70% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 5,41 min; MS Calcd.:488, MS Encontrada: 489  $[M + H]^+$ .

[0921]Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30 x 150 mm 5  $\mu$ m; taxa de fluxo: 20ml/min; comprimento de onda: 214nm/254nm; Gatilho:254nm

A: H<sub>2</sub>O B: CAN

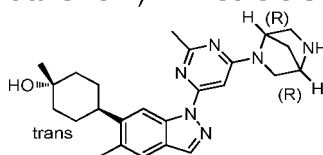
Método:

Tempo	B%
0	10
2	45
12	65
12,5	95
15	95
15,2	10
18	10

### Exemplo 31

#### Etapa 1:

Síntese de trans-4-(1-(6-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol:



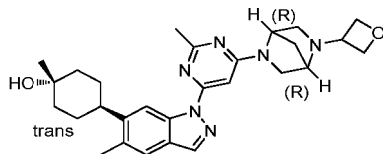
[0922]Trans-(1R,4R)-5-(6-(6-(4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-

1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,19 mmol) e TFA (2 ml) em DCM (5 ml) foi agitada à rt por 3 horas. A reação foi concentrada. O sólido foi diluído com MeOH (20 ml) e basificado a pH de 8 a 9. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado para obter trans-4-(1-(6-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (70 mg, rendimento de 87%) como um sólido amarelo.

[0923]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,5 min]: pureza: 87,5%; Rt = 0,920 min; MS Calcd: 432, MS Encontrada: 433,5 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapas 2:

Trans-1-metil-4-(5-metil-1-(2-metil-6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanol (Rt = 4,79 min):



[0924]A solução de trans-4-(1-(6-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (70 mg, 0,18 mmol) e oxetan-3-ona (40 mg, 0,53 mmol) em DCE (10 ml) foi agitada à rt por 15 h. Então, o NaBH<sub>3</sub>CN (70 mg, 1.11 mmol) foi adicionado à mistura e agitado 40 °C por 2 dias. A reação foi bruscamente arrefecida com MeOH (10 ml) e água (0,5 ml) antes de ser concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC Prep para obter trans-1-metil-4-(5-metil-1-(2-metil-6-((1R,4R)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanol (Rt = 4,79 min) como um sólido branco (8 mg, rendimento de 10%)

[0925]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,59 (brs, 1H), 5,13 (brs, 1H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,56-4,53 (t, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,41 (brs, 2H), 3,03-3,00 (d, 1H), 2,87-2,84(d, 2H),

2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 6H), 1,77-1,65 (m, 5H), 1,43 (s, 3H).

[0926]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN (0,1% de TFA) a 30% de água (0,1% de TFA) e 70% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: pureza 92,3%, Rt = 4,79 min; MS Calcd.:488,6, MS Encontrada: 489,6 [M + H]<sup>+</sup>.

HPLC Prep:

[0927]Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30 x 150mm 5 µm; taxa de fluxo: 20 ml/min; comprimento de onda: 214 nm/254 nm; Gatilho:254 nm

A: H<sub>2</sub>O

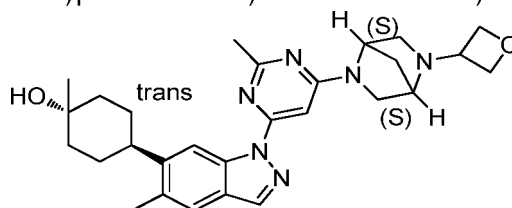
B: CAN

Método:

Tempo	B%
0	10
2	45
12	65
12,5	95
15	95
15,2	10
18	10

### Exemplo 32

Trans-1-metil-4-(5-metil-1-(2-metil-6-((1S,4S)-5-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-il)-1H-indazol-6-il)ciclo-hexanol



[0928]TFA (1 ml) foi adicionado à solução de trans-(1S,4S)-terc-butil 5-(6-(6-(4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (40 mg, 0,075 mmol) em DCM (3 ml) à rt e

agitada por 1 hora. A reação foi, então concentrada para render um óleo marrom e o resíduo foi usado diretamente. A solução do óleo marrom e oxetan-3-ona (14 mg, 0,2 mmol) em DCM foi agitada à rt de um dia para o outro. À reação  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (13 mg, 0,2 mmol) foi adicionado e agitado por 2 dias. Então, mais oxetan-3-ona (14 g, 0,2 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por mais 1 dia e, então diluída com água (3 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 10 ml) e a solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep para resultar no produto do título com sal de TFA (15 mg, 33% de rendimento) como um sólido branco.

[0929]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,65 (br, 0,9H), 5,14 (br, 0,5H), 4,73~4,66 (m, 2H), 4,57~4,53 (m, 2H), 4,00~3,96 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,41 (br, 1H), 3,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 2,88~2,84 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,98~1,91 (m, 6H), 1,78~1,69 (m, 5H), 1,43 (s, 3H).

[0930]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:  $R_t = 4,83$  min; MS Calcd: 488, MS Encontrada: 489  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HPLC Prep:

Waters 2767/Qda

Waters XBridge 30 x 150 mm 5  $\mu\text{m}$

taxa de fluxo: 20 ml/min

A:  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ )

B: ACN

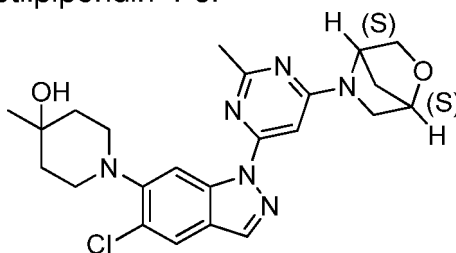
Método :

Tempo	B%
0	20
2	40
12	60
12,5	95

15	95
15,2	10
18	10

## Exemplo 33

1-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol



[0931]A uma solução de 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (50 mg, 0,19 mmol) (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (66 mg, 0,21 mmol), CuI (36 mg, 0,19 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (80 mg, 0,38 mmol) em tolueno (3 ml) adicionou-se *N,N'*-Dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (54 mg, 0,38 mmol). A mistura foi agitada a 110 °C por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. O resíduo foi despejado em água (2 ml) e extraída com EtOAc (2 ml x 2).As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC Prep (gilson-2 T3 C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm 20 a 60% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% HCl), B: ACN, UV: 214 nm, Taxa de fluxo: 15 ml/min) para resultar no composto do título como um sólido branco (17 mg, 20%).

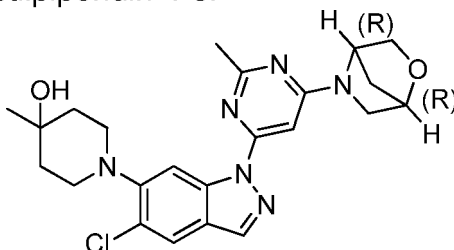
[0932]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,71 (br 1H), 4,75(s, 1H), 3,86 (dd, *J* = 24,4,7,6 Hz, 2H), 3,57-3,55 (d, *J* = 10 Hz,1H), 3,17-3,12 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,03-1,75 (m, 7H), 1,31-1,29 (m, 4H).

[0933]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) : A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,202 min; MS

Calcd.:454, MS Encontrada: 455 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 34

1-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol



[0934]A uma solução de 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (50 mg, 0,189 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (66 mg, 0,208 mmol), CuI (36 mg, 0,189 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (80 mg, 0,378 mmol) em tolueno (3 ml) adicionou-se *N,N'*-Dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (54 mg, 0,378 mmol). A mistura foi agitada a 110 °C por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. O resíduo foi despejado em água (2 ml) e extraído com EtOAc (2 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. A mesma foi purificada por HPLC Prep (waters-1 C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm-11212, 20 a 75% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: ACN, 214, taxa de fluxo:15 ml/min, GT12min-18 min) para resultar no composto do título como um sólido branco (20 mg, 23%).

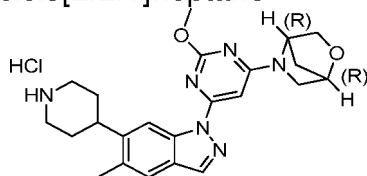
[0935]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,57-3,55 (dd, *J* = 24, 6,8 Hz, 1H), 3,17-3,12 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,03-1,75 (m, 7H), 1,31-1,29 (m, 4H).

[0936]LC-MS [coluna:C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B(ACN), A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc), gradiente (B%), tempo de parada 6,0 min]: Rt = 4,204 min, MS Calcd.:454, MS Encontrada: 455 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 35

##### Etapas 1:

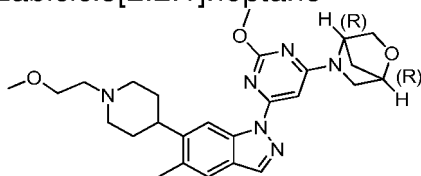
Cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0937] Uma mistura de 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (280 mg, 0,54 mmol) em HCl/EtOAc (2M/L, 2 ml) foi agitada à Rt por 30 min. A mistura de reação foi concentrada para resultar no produto bruto de cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano como um sólido branco. (250 mg, produto bruto)

Etapa 2:

(1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(6-(1-(2-metoxiethyl)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0938] A uma mistura de cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (50 mg, 0,11 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46 mg, 0,33 mmol) in ACN (5 ml) adicionou-se 1-bromo-2-metoxietano (17 mg, 0,121 mmol), a reação foi agitada a 80°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC Prep (A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA), B: CAN, A:B=80:20 to A:B=5:95) para resultar no produto como um sólido branco. (15 mg, rendimento de 28%).

[0939] RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,55 (s, 0,6H), 5,25 (s, 0,4H), 4,73 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,93~3,89 (m, 4H), 3,80~3,78 (m, 2H), 3,54~3,47 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,30~3,28 (m, 2H), 3,03~2,94 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28~2,15 (m, 2H), 2,10~2,07 (m, 2H), 1,97~1,79 (m, 2H).

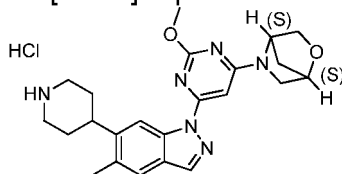
[0940]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -75,4 (s)

[0941]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 12 min]:  
Rt = 2,12 min; MS Calcd: 478, MS Encontrada: 479  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 36

#### Etapa 1:

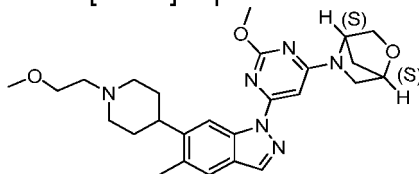
Cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0942]Uma mistura de 4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (280 mg, 0,54 mmol) em  $\text{HCl}/\text{EtOAc}$  (2M/L, 2 ml) foi agitada à rt por 30 min. A mistura de reação foi concentrada para resultar no produto bruto de cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano como um sólido branco. (260 mg, produto bruto).

#### Etapa 2:

(1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(6-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano:



[0943]A uma mistura de cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (80 mg, 0,18 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (75 mg, 0,54 mmol) in ACN (8 ml) adicionou-se 1-bromo-2-metoxietano (28 mg, 0,2 mmol), the reação foi agitada a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi

purificado por HPLC Prep (A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA), B: CAN, A:B=80:20 to A:B=5:95) para resultar no produto do título como um sólido branco. (24 mg, rendimento de 28%).

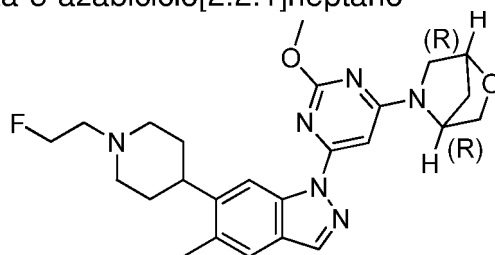
[0944]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,56 (s, 0,7H), 5,26 (s, 0,3H), 4,74 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,93~3,89 (m, 4H), 3,80~3,78 (m, 2H), 3,54~3,47 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,30~3,28 (m, 2H), 3,03~2,94 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,29~2,26 (m, 2H), 2,09~2,01 (m, 2H), 1,99~1,96 (m, 2H).

[0945]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -75,7 (s)

[0946]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 80% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 12 min]: Rt = 4,08 min; MS Calcd: 478, MS Encontrada: 479 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 37

(1R,4R)-5-(6-(6-(1-(2-fluoroethyl)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0947]A uma solução de cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, 0,22 mmol) em DMF (5 ml) adicionou-se Et<sub>3</sub>N (120 mg, 1,19 mmol) seguido de 1-fluoro-2-iodoetano (124 mg, 0,71 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução de reação foi diretamente purificada por HPLC prep (Waters 2767/Qda, Waters sunfire C<sub>18</sub> 20 x 250 mm 10 μm, Fase Móvel: MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA): 25 a 95%, Taxa de fluxo: 30 ml/min, Gatilho: 254 nm) para render o produto do título, sal de TFA, como um sólido branco (72 mg)

[0948]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,56 (br, 0,9H), 5,29 (br, 0,6H), 4,96 (br, 1H), 4,84 (br, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,15 (s,

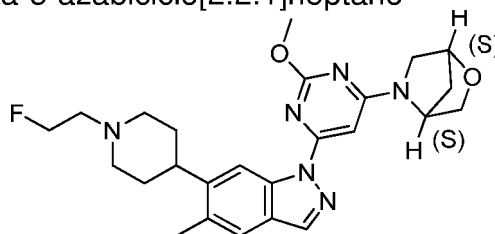
3H), 3,94~3,88 (m, 4H), 3,76~3,71 (m, 1H), 3,54~3,47 (br, 3H), 3,11~2,99 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,35~2,23 (m, 2H), 2,16~2,13 (m, 2H), 2,03~1,96 (m, 2H).

[0949]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ -75,747(s),  $\delta$ -215,641(s).

[0950]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: pureza: 100%, Rt = 3,73 min; MS Calcd: 466, MS Encontrada: 467  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 38

(1S,4S)-5-(6-(6-(1-(2-fluoroethyl)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0951]A uma solução de cloridrato de (1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, 0,22 mmol) em DMF (5 ml) adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (120 mg, 1,19 mmol) seguido de 1-fluoro-2-iodoetano (124 mg, 0,71 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução de reação foi diretamente purificada por HPLC prep (Waters 2767/Qda, Waters sunfire  $\text{C}_{18}$  20 x 250 mm 10  $\mu\text{m}$ , Fase Móvel:  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0,1% de TFA): 25 a 95%, Taxa de fluxo: 30 ml/min, Gatilho: 254 nm) para resultar no produto do título, sal de TFA, como um sólido branco (55 mg).

[0952]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,56 (br, 0,9H), 5,29 (br, 0,6H), 4,96 (br, 1H), 4,84 (br, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96~3,88 (m, 5H), 3,54~3,47 (br, 3H), 3,11~2,99 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,31~2,23 (m, 2H), 2,16~2,13 (m, 2H), 2,03~1,96 (m, 2H).

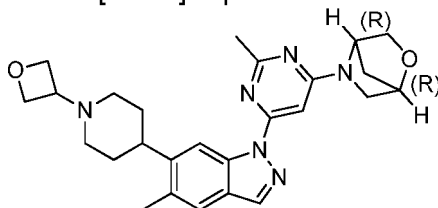
[0953]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 75.755 (s),  $\delta$ -215,688(s).

[0954]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]:

pureza: 100%, Rt = 3,71 min; MS Calcd: 466, MS Encontrada: 467 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 39

(1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano



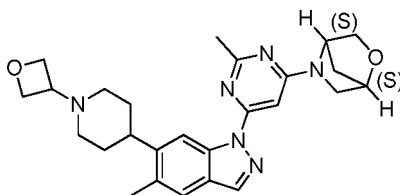
[0955]A uma suspensão de 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (64 mg, 0,24 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano (75 mg, 0,24 mmol), CuI (45 mg, 0,24 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg, 0,48 mmol) em tolueno seco (2 ml) adicionou-se *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (45 mg, 0,51 mmol). A suspensão foi desgaseificada com N<sub>2</sub> e refluxada por 2 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluído com DCM/MeOH = 30:1) para resultar no produto (38 mg, rendimento de 35%) como um sólido amarelo.

[0956]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,90-6,60 (br, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,53 (dt, *J* = 12,1, 6,3 Hz, 4H), 3,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,06 – 1,78 (m, 6H), 1,75 – 1,66 (m, 2H).

[0957]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: pureza 95,80%, Rt = 7,32 min; MS Calcd.:460,26, MS Encontrada: 461,6 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 40

(1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano



[0958]A uma suspensão de 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (64 mg, 0,24 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano (75 mg, 0,24 mmol), CuI (45 mg, 0,24 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg, 0,48 mmol) em tolueno seco (2 ml) adicionou-se *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (45 mg, 0,51 mmol). A suspensão foi desgaseificada com N<sub>2</sub> e refluxada por 2 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluído com DCM/MeOH = 30:1) para resultar no produto (76 mg, rendimento de 70%) como um sólido branco.

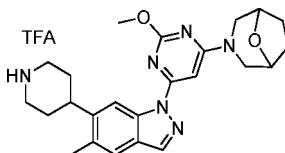
[0959]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,90-6,60 (br, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,53 (dt, *J* = 12,1, 6,3 Hz, 4H), 3,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,49~3,39 (m, 2H), 2,90~2,79 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,06~1,78 (m, 6H), 1,74~1,65 (m, 2H).

[0960]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 5,24 min; MS Calcd.: 460, MS Encontrada: 461 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 41

##### Etapa 1:

3-(2-Metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicciclo[3.2.1]octano 2,2,2-trifluoroacetato



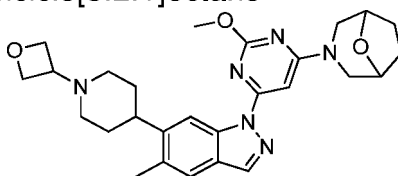
[0961]A uma solução de 4-(1-(6-(8-oxa-3-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (70 mg, 0,13 mmol) em DCM (4 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml). A mistura resultante foi

agitada à rt por 1 h. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no produto bruto (90 mg, rendimento de >100%) como sólido branco que foi usado para a próxima etapa diretamente.

[0962]LCMS: 5 a 95% de ACN em 3 min]: Rt = 1,73 min, MS Calcd.: 434, MS Encontrada: 435 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa 2:

3-(2-Metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



[0963]A uma solução de 3-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano 2,2,2-trifluoroacetato (90 mg de produto bruto, 0,16 mmol) em ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (5 ml) adicionou-se oxetan-3-ona (0,5 ml). A mistura foi agitada à rt por 30 min. Então, NaBH<sub>3</sub>CN (50 mg, 0,80 mmol) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada à rt por 2 h. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi particionada com água (20 ml) e EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por TLC prep (DCM: MeOH = 13: 1) para resultar no composto do título (22 mg) como um sólido branco.

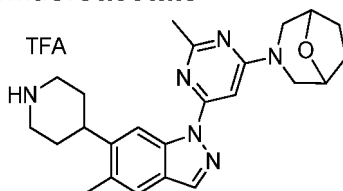
[0964]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,70-4,68 (m, 4H), 4,49 (br 2H), 4,14 (s, 3H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,04-1,81 (m, 10H).

[0965]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc) e 5% de ACN a 5% de água (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc) e 95% de ACN em 6,5 min]: Rt = 4,401 min; MS Calcd.: 490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplo 42

Etapa 1:

3-(2-Metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano 2,2,2-trifluoroacetato

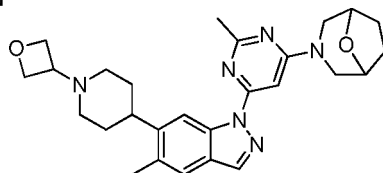


[0966]A uma solução de 4-(1-(6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (90 mg, 0,17 mmol) em DCM (4 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml). A mistura resultante foi agitada à rt por 1 h. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no produto bruto (100 mg, rendimento de >100%) como sólido branco que foi usado para a próxima etapa diretamente.

[0967]LCMS [5 a 95% de ACN em 3 min]: Rt = 1,71 min, MS Calcd.: 418, MS Encontrada: 419 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa 2:

3-(2-Metil-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



[0968]A uma solução de 3-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano 2,2,2-trifluoroacetato (100 mg de produto bruto, 0,17 mmol) em ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (5 ml) adicionou-se oxetan-3-ona (0,5 ml). A mistura foi agitada à rt por 30 min. Então, NaBH<sub>3</sub>CN (60 mg, 0,96 mmol) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada à rt por 2 h. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi particionada com água (20 ml) e EtOAc (50 ml). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por TLC prep (DCM:MeOH = 13:1) para resultar no composto do título (30 mg) como um sólido branco.

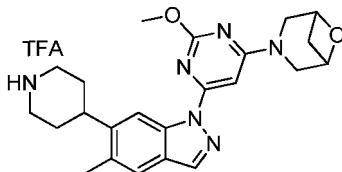
[0969]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,73-4,71 (m, 4H), 4,50 (br 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,07-1,81 (m, 10H).

[0970]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 5% de ACN a 5% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 95% de ACN em 6,5 min]:  $R_t$  = 4,425 min; MS Calcd.: 474; MS Encontrada: 475  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 43

#### Etapas 1:

3-(2-Metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano 2,2,2-trifluoroacetato

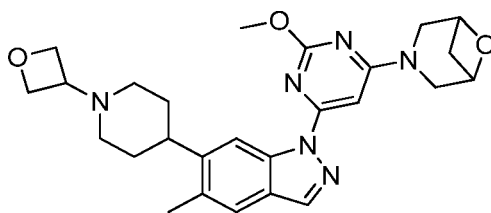


[0971]A uma solução de 4-(1-(6-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (70 mg, 0,14 mmol) em DCM (5 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml). A mistura foi agitada à rt por 30 min. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no composto do título (80 mg, rendimento de > 100%) como sólido branco.

[0972]LC-MS [fase móvel: de 95% de água e 5% de ACN a 5% de água e 95% de ACN em 3 min]:  $R_t$  = 1,62 min; MS Calcd.: 420, MS Encontrada: 421  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Etapas 2

3-(2-Metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano



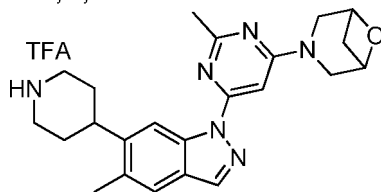
[0973]A uma solução de 3-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano 2,2,2-trifluoroacetato (80 mg de produto bruto, 0,14 mmol) em DCE (5 ml) adicionou-se CH<sub>3</sub>OH (1 ml) e oxetan-3-ona (0,5 ml). A mistura foi agitada à rt por 30 min. À mistura adicionou-se NaBH<sub>3</sub>CN (62 mg, 1,0 mmol). A mistura foi agitada à rt por 2 h. À mistura adicionou-se solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (20 ml). Após agitado à rt por 10 min DCM (10 ml × 2) foi adicionado para extrair o composto desejado. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas. O resíduo foi purificado por TLC prep (DCM:CH<sub>3</sub>OH = 15:1) para resultar no composto do título (40 mg, rendimento de 54%) como um sólido branco.

[0974]RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,78-4,69 (m, 6H), 4,25-4,06 (m, 4H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,95-2,79 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 7H).

[0975]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN a 5% de água (0,1% de TFA) e 95% de ACN em 6,5 min]: Rt = 3,167 min; MS Calcd.: 476, MS Encontrada: 477 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 44

Etapa 1: 3-(2-Metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano 2,2,2-trifluoroacetato



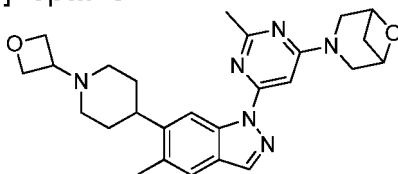
[0976]A uma solução de 4-(1-(6-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (90

mg, 0,18 mmol) em DCM (5 ml) adicionou-se TFA (1 ml). A mistura foi agitada à rt por 1 h. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no composto do título (100 mg, rendimento de >100%) como um sólido branco.

[0977]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,71-8,64 (m, 1H), 8,50-8,42 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,72-4,70 (m, 2H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,00-1,84 (m, 6H).

#### Etapa 2:

3-(2-Metil-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano



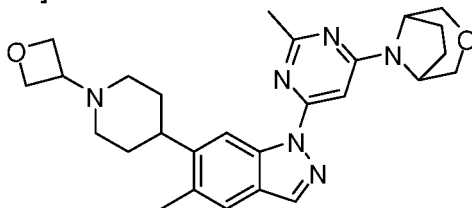
[0978]A uma solução de 3-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano 2,2,2-trifluoroacetato (100 mg de produto bruto, 0,18 mmol) em DCE (5 ml) adicionou-se  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1 ml) e oxetan-3-ona (0,5 ml). Posteriormente, a mistura foi agitada à rt por 20 min. Então,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (62 mg, 1,0 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à rt por 2 h. À mistura adicionou-se solução de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (20 ml). A mistura foi agitada à rt por 10 min e extraída com DCM (10 ml  $\times$  2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 ml), salmoura (40 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas. O resíduo foi purificado por TLC prep ( $\text{DCM}:\text{CH}_3\text{OH} = 15:1$ ) para resultar no composto do título (50 mg) como um sólido branco.

[0979]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,78-4,71 (m, 6H), 4,02-3,72 (m, 4H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 7H).

[0980]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc) e 5% de ACN a 5% de água (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc) e 95% de ACN em 6,5 min]: Rt = 4,091 min; MS Calcd.: 460, MS Encontrada: 461 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 45

8-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano



[0981]A uma mistura de 8-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (200 mg, 0,6 mmol) e 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (164 mg, 0,6 mmol) em tolueno (10 ml) adicionou-se K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmol), CuI (114 mg, 0,6 mmol) e *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (53 mg, 0,6 mmol). A mistura foi desgaseificada, então, agitada a 100 °C de um dia para o outro sob Ar e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC prep para resultar no composto do título como um sólido amarelo (sal de TFA) (41 mg, 14% de rendimento).

[0982]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,74 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,86-4,78(m, 4H), 4,62-4,50(m, 3H), 3,65-3,58 (m, 6H), 3,24-3,07 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,27-1,93 (m, 8H).

[0983]RMN de <sup>19</sup>F (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -74,47

[0984]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 5,05 min; MS Calcd: 474, MS Encontrada: 475 [M + H]<sup>+</sup>.

[0985]Instrumento: Waters 2767/Qda

[0986]Coluna : Waters sunfire C<sub>18</sub> 20 x 250 mm 10 μm Taxa de fluxo : 30 ml/min,

[0987]Comprimento de onda: 214 nm/254 nm, Gatilho: 254 nm

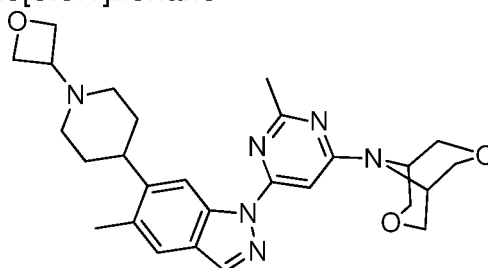
[0988]Fase Móvel A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA), Fase Móvel B: ACN

[0989]Método de Gradiente:

Tempo	B%
0	15
10	30
10,2	95
13,2	95
13,5	10
15	10

#### Exemplo 46

9-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano



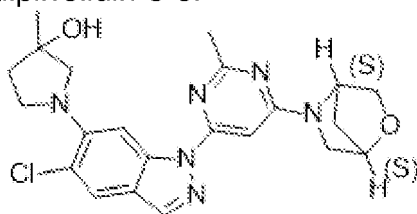
[0990]Uma mistura de 9-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (40 mg, 0,12 mmol), 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (35 mg, 0,13 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (34 mg, 0,24 mmol), CuI (23 mg, 0,12 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (51 mg, 0,24 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 1:1) para resultar no composto do título (18 mg, 31%) como um óleo amarelo.

[0991]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,71 (d,  $J = 6,4$ , 4H), 4,15 (d,  $J = 10,8$ , 4H), 3,98 (d,  $J = 8,8$ , 4H), 3,58-3,55 (m, 1H), 2,98 (d,  $J = 10,4$ , 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,07-1,93 (m, 5H), 1,67 (br 3H).

[0992]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:  $R_t = 2,885$  min; MS Calcd.: 490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 47

1-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



isômero 2

[0993]Uma mistura de 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (40 mg, 0,16 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (56 mg, 0,18 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (45 mg, 0,32 mmol), CuI (31 mg, 0,16 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (65 mg, 0,32 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 110 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (10 ml) e lavada com  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 ml x 3). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (waters-1  $\text{C}_{18}$  5  $\mu\text{m}$  19 x 150 mm 20 a 50% B, A:  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% de TFA), B: ACN, MS, Taxa de fluxo: 15 ml/min) para resultar no composto do título (17 mg, 24%) como um sólido amarelo.

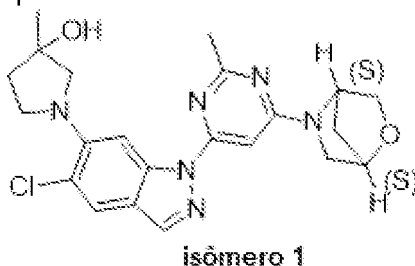
[0994]NMR de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,77 (br 1H), 5,58 (br 1H) 4,81 (s, 1H), 3,96-3,86 (m, 4H), 3,63-3,37 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 4H), 1,54 (s, 3H).

[0995]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B

(ACN): A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min]:  $R_t = 4,347$  min ; MS Calcd.:440, MS Encontrada: 441  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 48

1-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



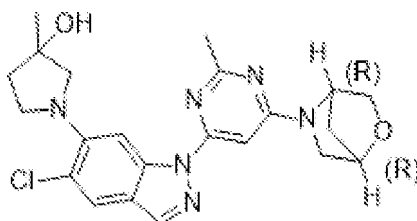
[0996]Uma mistura de 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (40 mg, 0,16 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (56 mg, 0,18 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (44 mg, 0,32 mmol), CuI (31 mg, 0,16 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (65 mg, 0,32 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 110 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (10 ml) e lavada com  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 ml x 3). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (waters-1  $\text{C}_{18}$  5  $\mu\text{m}$  19 x 150 mm 20 a 50% B, A:  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% de TFA), B: ACN, MS, taxa de fluxo:15 ml/min) para resultar no composto do título (15 mg, 21%) como um sólido amarelo.

[0997]NMR de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,81 (br 1H), 5,60 (br 1H) 4,81 (s, 1H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,61-3,34 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).

[0998]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min]:  $R_t = 4,355$  min, MS Calcd.:440, MS Encontrada: 441  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 49

1-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



isômero 2

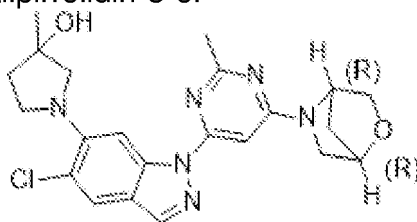
[0999]Uma mistura de 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (34 mg, 0,13 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (48 mg, 0,15 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (37 mg, 0,26 mmol), CuI (26 mg, 0,13 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (55 mg, 0,26 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 110 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (10 ml) e lavada com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (10 ml x 3). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (gilson-2 C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm; 40-55% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: ACN, UV: 254 nm, taxa de fluxo: 15ml/min) para resultar no composto do título (14 mg, 25%) como um sólido amarelo.

[01000]NMR de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 4H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,52 (s, 3H).

[01001]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,504 min ; MS Calcd.:440, MS Encontrada: 441 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 50

1-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



isômero 1

[01002]Uma mistura de 1-(5-cloro-1H-indazol-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (34

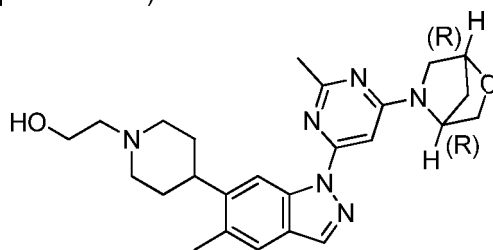
mg, 0,13 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (48 mg, 0,15 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (37 mg, 0,26 mmol), CuI (26 mg, 0,13 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (55 mg, 0,26 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 110 °C por 2 h. A mistura foi diluída com EtOAc (10 ml) e lavada com NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (10 ml x 3). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (waters-1 Xbrige C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm; 30 a 70% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: ACN, UV: 214 nm, taxa de fluxo:15 ml/min) para resultar no composto do título (19 mg, 33%) como um sólido amarelo.

[01003]NMR de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,52 (s, 3H).

[01004]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,338 min; MS Calcd.:440, MS Encontrada: 441 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 51

2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etanol



[01005]LiAlH<sub>4</sub> (20 mg, 0,53 mmol) foi adicionado à solução de 2-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il) acetato de etila (52 mg, 0,106 mmol) em THF (5 ml) e a reação foi agitada à rt por 2 h. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com EtOAc. Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash C<sub>18</sub> (acetonitrila:água = 5:95 ~ 100:0) para resultar no

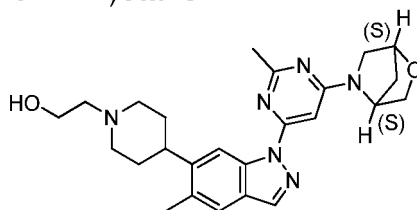
produto do título como um sólido branco (25 mg, rendimento: 53%).

[01006]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,67 (br, 0,9H), 5,30 (br, 0,5H), 4,74 (br, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,68 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,53 (br, 2H), 3,15 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,88 ~2,81(m, 1H), 2,65~2,63 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,32~2,26 (m, 2H), 2,01~1,95 (m, 7H).

[01007]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,18 min; MS Calcd: 448, MS Encontrada: 449  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 52

2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etanol



[01008] $\text{LiAlH}_4$  (19 mg, 0,5 mmol) foi adicionado à solução de 2-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (75 mg, 0,153 mmol) em THF (5 ml) e a mistura de reação foi agitada à rt por 0,5 hora. A reação foi, então, arrefecida bruscamente com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (0,5 ml). Então, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por coluna flash  $\text{C}_{18}$  (acetonitrila : água = 5:95 ~ 100:0) para resultar no produto como um sólido branco sujo. (45 mg, 65% de rendimento)

[01009]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,68 (br, 0,7H), 5,27 (br, 0,5H), 4,74 (br, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74~3,71 (m, 2H), 3,54~3,46 (m, 2H), 3,23~3,20 (m, 2H), 2,87 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,70 (br, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 2,01~1,95 (m, 6H).

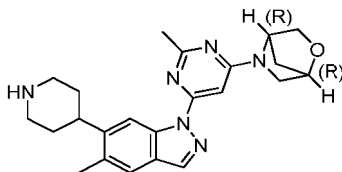
[01010]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:  
 Rt = 4,21 min; MS Calcd: 448, MS Encontrada: 449 [M + H]<sup>+</sup>.

### Exemplo 53

#### Etapa 1

(1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

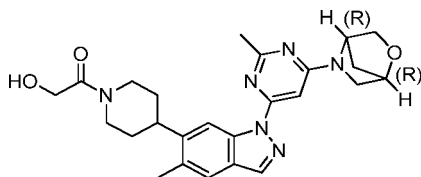


[01011]A uma solução agitada de 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (260 mg, 0,515 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) à temperatura ambiente adicionou-se ácido trifluoroacético (5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O Aq. (10 ml) foi adicionado e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas. O filtrado foi concentrado até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1 para resultar no produto desejado como um sólido amarelo (180 mg, rendimento: 86%).

[01012]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]:  
 Rt = 0,78 min; MS Calcd: 404, MS Encontrada: 405 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

Síntese de 1-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona



[01013]A uma solução agitada de (1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano (180 mg, 0,445 mmol), 2-ácido hidroxiaacético (33.9 mg, 0,44 mmol) e HATU (254 mg, 0,668 mmol) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente adicionou-se DIPEA (172 mg, 1,3 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 ml) e H<sub>2</sub>O (50 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 50 ml), salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1 para resultar no produto desejado como um sólido branco (36 mg, rendimento: 17%).

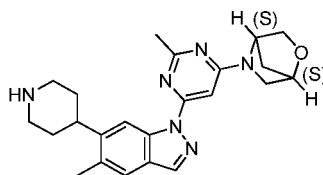
[01014]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,67 (br 1H), 5,29 (br 1H), 4,83 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,53 (br 2H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 2H).

[01015]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 4,13 min; MS Calcd: 462, MS Encontrada: 463 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 54

##### Etapa 1:

(1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano

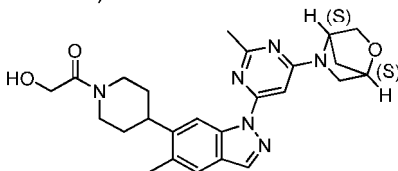


[01016]A uma solução agitada de 4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (271 mg, 0,537 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) à temperatura ambiente adicionou-se ácido trifluoroacético (5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O Aq. (10 ml) foi adicionado e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas. O filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1 para resultar no produto desejado como um sólido amarelo (190 mg, rendimento: 87%).

[01017]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,78 min; MS Calcd: 404, MS Encontrada: 405 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa 2:

1-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona



[01018]A uma solução agitada de (1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (180 mg, 0,445 mmol), ácido 2-hidroxiacético (33,9 mg, 0,44 mmol) e HATU (254 mg, 0,668 mmol) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente adicionou-se DIPEA (172 mg, 1,3 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A

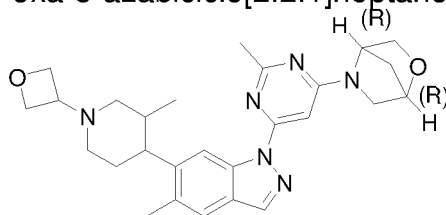
mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 ml) e H<sub>2</sub>O (50 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 50 ml), salmoura, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1 para resultar no produto desejado como um sólido branco (38 mg, rendimento: 18%).

[01019]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,67 (br 1H), 5,29 (br 1H), 4,84 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,52 (br 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 2H).

[01020]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 3,99 min; MS Calcd: 462,24, MS Encontrada: 463,5 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 55

(1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(3-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01021]Uma mistura de 5-metil-6-(3-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (45 mg, 0,16 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (57 mg, 0,18 mmol), *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (45 mg, 0,32 mmol), CuI (30 mg, 0,16 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (68 mg, 0,32 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 ml), lavada com salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O

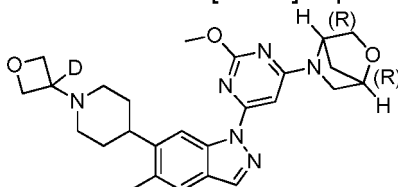
resíduo foi purificado por HPLC prep ((waters-1 C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm-11212; 20-75% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: ACN, 214, taxa de fluxo 15 ml/min, GT12 min-18 min) para resultar no composto do título (10 mg, 13%) como um sólido amarelo.

[01022]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,67 (br 1H), 5,35 (br 1H), 4,74-4,70 (m, 5H), 3,91 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,30-1,26 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 3H).

[01023]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 4,389 min; MS Calcd.:474, MS Encontrada: 475 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 56

(1R,4R)-5-(6-(6-(1-(3-deutero-oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01024]A uma mistura de (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (90 mg, 0,270 mmol) e 6-(1-(3-deutero-oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (73 mg, 0,268 mmol) em tolueno (20 ml) adicionou-se CuI (77 mg, 0,41 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (209 mg, 0,89 mmol) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (48 mg, 0,54 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h. LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica, seguida de TLC prep (EtOAc/PE = 1/1) para resultar no produto do título como um sólido branco (62 mg). O sólido branco foi transformado em pasta fluida em EtOAc por 2 h e filtrado para render o produto puro desejado

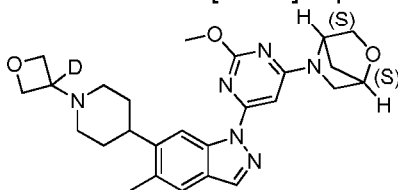
como um sólido branco (35 mg, rendimento: 27%).

[01025]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,56 (br 1H), 5,26 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,68 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,94-2,80 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,03-1,85 (m, 8H).

[01026]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]:  $R_t$  = 4,24 min; MS Calcd: 477, MS Encontrada: 478  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; 500  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

#### Exemplo 57

(1S,4S)-5-(6-(6-(1-(3-deutero-oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01027]A uma solução de (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (90 mg, 0,270 mmol) e 6-(1-(3-deutero-oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (75 mg, 0,275 mmol) em tolueno (20 ml) adicionou-se  $\text{CuI}$  (75 mg, 0,41 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (220 mg, 0,94 mmol) e  $N,N'$ -dimetiletenodiamina (49 mg, 0,54 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h. LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica, seguido de TLC prep (EtOAc/PE = 1/1) para render o produto puro desejado como sólido branco (75 mg, rendimento: 58%).

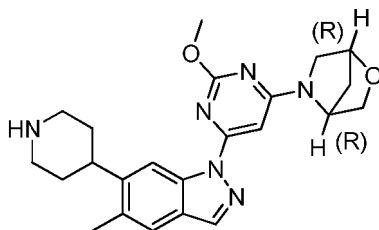
[01028]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,56 (br 1H), 5,30 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 2,93 (d,  $J$  = 10,8 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 8H).

[01029]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]:  
Rt = 4,21 min; MS Calcd: 477, MS Encontrada: 478 [M + H]<sup>+</sup>; 500 [M + Na]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 58

(1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-  
2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01030]HCl/MeOH (5 M, 4 ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (94 mg, 0,18 mmol) em metanol (4 ml) sob Ar. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi adicionada por gotejamento a um Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. resfriado com gelo (30 ml) (pH igual a 10). O produto resultante foi concentrado para remover MeOH e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1) para resultar no produto desejado como sólido branco bruto (48 mg, rendimento: 63%).

[01031]Parte do produto desejado obtido (33 mg) foi adicionalmente purificada por HPLC prep (condições básicas). As frações foram concentradas e, então, secas sob liofilizador resultando no produto puro desejado como sólido amarelo (20 mg).

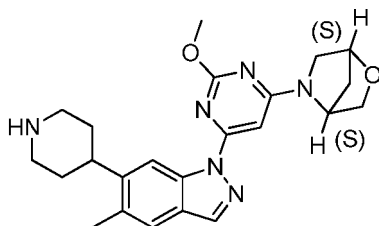
[01032]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de TFA) e 95% de ACN (0,1% de TFA) em 10,0 min]: Rt = 5,57 min; MS Calcd: 420, MS Encontrada: 421 [M + H]<sup>+</sup>.

[01033]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s,

1H), 6,56 (br 1H), 5,25 (br 1H), 4,73 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,90 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 2H).

#### Exemplo 59

(1S,4S)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01034]A uma solução de 4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (65 mg, 0,125 mmol) em 2 ml de DCM adicionou-se 0,5 ml de TFA por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. À reação adicionou-se  $\text{NaHCO}_3$  sat. para ajustar o pH = 8 a 9 e extraída com DCM (50 ml x 2). A camada orgânica combinada foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC quiral (IB, hex:EtOH:DEA = 50:50:0,3; taxa de fluxo: 10 ml/min, comprimento de onda: 230 nm) para proporcionar o composto do título (14 mg, 27%) como um sólido branco.

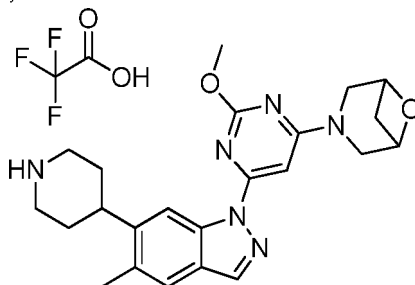
[01035]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (br 1H), 5,24 (br 1H), 4,73 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97-3,87 (m, 2H), 3,68-3,41 (m, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,95 (t,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 2,82 (t,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,00-1,71 (m, 5H), 1,64-1,60 (m, 2H).

[01036]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]:  $R_t = 3,057$  min; MS Calcd.: 420, MS Encontrada: 421  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 60

3-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-

azabicciclo[3.1.1]heptano 2,2,2-trifluoroacetato



[01037]A uma solução de 4-(1-(6-(6-oxa-3-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (44 mg, 0,085 mmol) em DCM (5 ml) adicionou-se TFA (1 ml). A mistura foi agitada à rt por 4 horas. Então, TLC indicou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no produto desejado (40 mg) como um sólido amarelo.

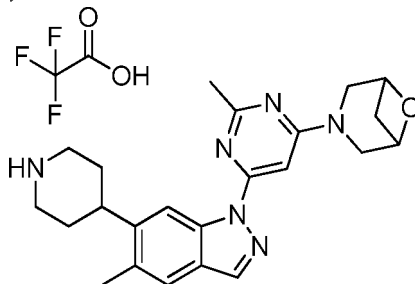
[01038]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,38-3,16 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,21-1,89 (m, 6H).

[01039]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -77,58 (s, 3F).

[01040]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 5% de ACN a 5% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 95% de ACN em 6,5 min]:  $R_t$  = 3,311 min, MS Calcd.: 534, MS Encontrada: 421 [ $\text{M} - 114 + \text{H}$ ] $^+$ .

#### Exemplo 61

3-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-6-oxa-3-azabicciclo[3.1.1]heptano 2,2,2-trifluoroacetato



[01041]A uma solução de 4-(1-(6-(6-oxa-3-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (48

mg, 0,095 mmol) em DCM (5 ml) adicionou-se TFA (1 ml). A mistura foi agitada à rt por 4 horas. Então, LCMS indicou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no produto desejado (50 mg, rendimento de 100%) como um sólido branco.

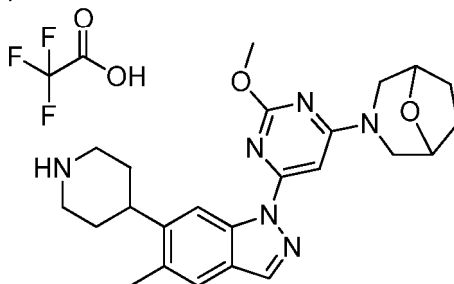
[01042]RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,11-3,77 (m, 4H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,22-1,91 (m, 6H).

[01043]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -77,38 (s, 3F).

[01044]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 5% de ACN a 5% de água (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) e 95% de ACN em 6,5 min]: Rt = 3,278 min, MS Calcd.: 518, MS Encontrada: 405  $[\text{M}-114 + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 62

3-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano 2,2,2-trifluoroacetato



[01045]A uma solução de 4-(1-(6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (70 mg, 0,13 mmol) em DCM (5 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml). A mistura resultante foi agitada à rt de um dia para o outro. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no composto do título (66 mg, rendimento de 93%) como um óleo amarelo.

[01046]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,76 (br 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (br 1H), 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,01 (br 5H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,22-3,09 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 4H), 1,73-

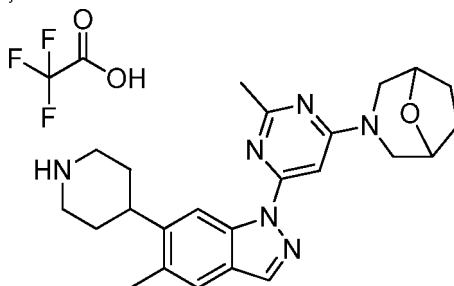
1,70 (m, 2H).

[01047]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  -74,79 (s, 3F).

[01048]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN a 5% de água (0,1% de TFA) e 95% de ACN em 6,5 min),  $R_t$  = 3,562 min, MS Calcd.: 548, MS Encontrada: 435  $[\text{M} - 114 + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 63

3-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano 2,2,2-trifluoroacetato



[01049]A uma solução de 4-(1-(6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (80 mg, 0,15 mmol) em DCM (5 ml) adicionou-se TFA (0,5 ml). A mistura resultante foi agitada à rt de um dia para o outro. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada para resultar no composto do título (80 mg, rendimento de 100%) como um sólido branco.

[01050]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,80 (br 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (br 1H), 8,34 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,02 (br 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,72-1,70 (m, 2H),

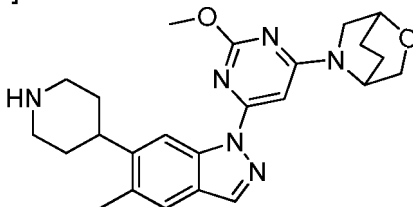
[01051]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  -74,75 (s, 3F).

[01052]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN a 5% de água (0,1% de TFA) e 95% de ACN em 6,5 min]:  $R_t$  = 3,305 min, MS Calcd.: 532, MS Encontrada: 419  $[\text{M} - 114 + \text{H}]^+$ .

### Exemplos 64, 65 e 66

## Etapa1:

Cloridrato de 5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano

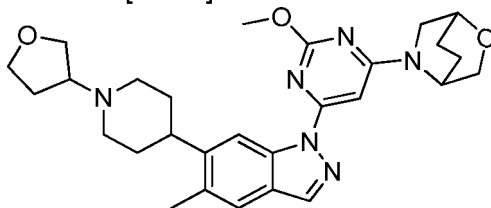


[01053]A uma solução de 4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (64 mg, 0,12 mmol) em MeOH (2 ml) adicionou-se HCl/dioxano (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada para resultar no composto (47 mg, 87%) como um óleo amarelo.

[01054]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min. 10-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 1,910 min; MS Calcd.: 434, MS Encontrada: 435 [M + H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2:

5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano



[01055]A uma solução de cloridrato de 5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano (47 mg, 0,10 mmol), di-hidrofuran-3(2H)-ona (49 mg, 0,56 mmol) e AcOH (2 gotas) em DCM (5 ml) adicionou-se NaBH<sub>3</sub>CN (14 mg, 0,22 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas. NaHCO<sub>3</sub> sat. (3 gotas) foi adicionado à mistura. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH

= 15/1) para resultar no composto do título (40 mg, 73%) como um óleo incolor.

[01056]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min. 10-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 2,382 min; MS Calcd.: 504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

[01057]5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.2]octano (40 mg, 0,08 mmol) foi separado por HPLC quiral para render E64, (2 mg, 5%), E65, (7 mg, 17%) e E66 (5 mg, 12%).

[01058]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak ID 5 µm 20 x 150 mm; Fase: ACN:IPA:NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O = 80:20:0,3, Taxa de fluxo: 13 ml/min; Comprimento de onda: 254 nm.

E64 (mistura, isômero 1 e isômero 2)

[01059]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,98 (br 1H), 4,13 (s, 3H), 4,09-3,91 (m, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,70 (br 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,17-2,84 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 6H), 1,79-1,58 (m, 7H).

[01060]HPLC quiral [Coluna: Chiralpak ID 250 mm x 4,6 mm 5 µm; Fase móvel: ACN:IPA:DEA = 80:20:0,2; Taxa de fluxo: 1 ml/min; Comprimento de onda: 230 nm; Temperatura: ambiente]: Rt = 5,191 min e 5,305 min.

[01061]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%)]: Rt = 3,987 min, MS Calcd.: 504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

E65 (isômero 3)

[01062]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,98 (br 1H), 4,18-4,11 (m, 4H), 4,07-3,91 (m, 4H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,16 (d, J = 10,8 MHz, 1H), 3,06-2,81 (m,

3H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 3H), 2,14-1,73 (m, 10H).

[01063]HPLC quiral [Coluna: Chiralpak ID 250 mm x 4,6 mm 5 µm; Fase móvel: ACN:IPA:DEA = 80:20:0,2; Taxa de fluxo:1 ml/min; Comprimento de onda: 230 nm; Temperatura: ambiente]: Rt = 6,742 min.

[01064]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%)]: Rt = 3,915 min, MS Calcd.: 504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

E66 (isômero 4)

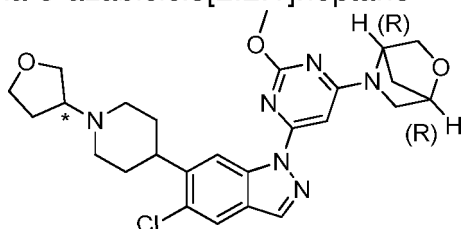
[01065]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,91 (br 1H), 4,06 (s, 3H), 4,00-3,84 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,14-2,75 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 3H), 2,02-1,77 (m, 6H), 1,72-1,58 (m, 7H).

[01066]HPLC quiral [Coluna: Chiralpak ID 250 mm x 4,6 mm 5 µm; Fase móvel: ACN:IPA:DEA = 80:20:0,2; Taxa de fluxo:1 ml/min; Comprimento de onda: 230 nm; Temperatura: ambiente]: Rt = 8,435 min.

[01067]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%)]: Rt = 3,911 min, MS Calcd.: 504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 67 e 68

(1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01068]A uma solução de 5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (200 mg, 0,65 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (240 mg, 0,72 mmol), CuI (125 mg, 0,65 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (278

mg, 1,3 mmol) e *N,N'*-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (186 mg, 1,3 mmol) em tolueno (3 ml) e DMSO (1 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (5 ml x 2), lavada com salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por TLC prep (DCM/MeOH = 10/1) para resultar no composto de mistura (62 mg, 18%) como um sólido branco.

[01069]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 2.1 x 50 mm; Waters ACQUITY UPLC BEH ; fase móvel: B (ACN) ; A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); taxa de fluxo: 0,5 ml/min; gradiente (B%) em 3 min]: Rt = 1,91 min; MS Calcd.:510, MS Encontrada: 511 [M + H]<sup>+</sup>.

[01070]A mistura (62 mg, 0,12 mmol) foi separada por HPLC quiral para proporcionar o produto bruto E67 (28 mg, 45%) e E68 (28 mg, 45%).

[01071]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak ID; 5 µm 20 x 150 mm; Fase: CO<sub>2</sub>:EtOH= 50:50; Taxa de fluxo: 9 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm

E67 (isômero 1)

[01072]Isômero 1 bruto (28 mg) foi purificado por HPLC prep (x-bridge C<sub>18</sub>, 5 µm, 21,2 x 150 mm, 50 a 80% de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), taxa de fluxo: 15 ml/min, GT7,5 min.) para resultar no isômero 1 (9 mg) como um óleo amarelo.

[01073]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99-3,67 (m, 7H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 3H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 4H), 1,93-1,78 (m, 3H).

[01074]HPLC quiral [coluna: chiral pak IE, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvel: Hex:IPA = 50:50; taxa de fluxo: 1 ml/min; comprimento de onda: 230 nm; temperatura: 30 °C]: Rt =12,995 min.

[01075]LCMS coluna [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,554 min, MS Calcd.: 510, MS Encontrada: 511 [M + H]<sup>+</sup>.

## E68 (isômero 2)

[01076]Isômero 2 bruto (28 mg) foi purificado por HPLC prep (x-bridge C<sub>18</sub>, 5 µm, 19 x 150 mm, 40-75% de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), taxa de fluxo: 15 ml/min, GT12 min) para resultar no isômero 2 puro (10 mg) como um óleo amarelo.

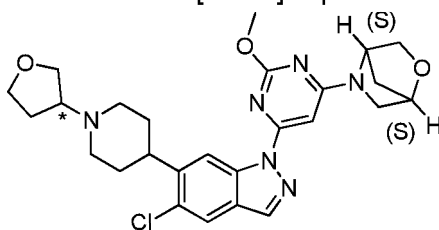
[01077]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99-3,67 (m, 7H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 3H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 4H), 1,93-1,78 (m, 3H).

[01078]HPLC quiral [coluna: chiral pak IE, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvel: Hex:IPA = 50:50; taxa de fluxo: 1 ml/min; comprimento de onda: 230 nm; temperatura: 30 °C]: Rt = 15,944 min.

[01079]LCMS coluna [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,071 min; MS Calcd.: 510, MS Encontrada: 511 [M + H]<sup>+</sup>.

## Exemplos 69 e 70

(1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01080]Uma suspensão de 5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (150 mg, 0,49 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (180 mg, 0,54 mmol), *N,N'*-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (140 mg, 0,98 mmol), CuI (93 mg, 0,49 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (208 mg, 0,98 mmol) em tolueno (2 ml) e DMSO (2 ml) foi agitada a 100 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub> por 2 h. Então, a mistura de reação foi diluída com 15 ml água e 3 ml de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O, extraída com EtOAc (30 ml x 3). A camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e

concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 15/1) para resultar no composto do título (50 mg, rendimento de 20%) como um óleo amarelo.

[01081]Uma suspensão de 5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (200 mg, 0,66 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (240 mg, 0,72 mmol), N,N'-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (186 mg, 1.31 mmol), CuI (125 mg, 0,66 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (278 mg, 1.31 mmol) em tolueno (3 ml) e DMF (1 ml) foi agitada a 100 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub> por 4 horas. Então, a mistura de reação foi diluída com 15 ml água e 3 ml de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O e extraída com EtOAc (30 ml x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura (15 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (DCM/MeOH = 15/1) para resultar no composto de mistura (65 mg, rendimento de 19%) como um óleo amarelo.

[01082]LC-MS [C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5 µm; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; 5 a 95% positivo, taxa de fluxo: 1,5 ml/min, tempo de parada 4 min]: Rt = 2,490 min; MS Calcd.: 510, MS Encontrada: 511 [M + H]<sup>+</sup>.

[01083]Um composto de mistura (110 mg) foi separado por HPLC quiral para proporcionar o isômero 1 (10 mg, 9%) como óleo amarelo e o isômero 2 (13 mg, 12%) como um óleo amarelo.

[01084]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak IC; 5 µm 20 x 150 mm; Fase: MeOH:DCM:NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O = 80:20:0,3; taxa de fluxo:12 ml/min, comprimento de onda: 254 nm

E69 (isômero 1)

[01085]HPLC quiral [coluna: chiral pak IC, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvel: MeOH:DCM:DEA = 80:20:0,2; taxa de fluxo: 1 ml/min ; comprimento de onda: 230 nm; temperatura: 30 °C]: Rt = 16,364 min.

[01086]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,54 (br 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01-3,89 (m, 4H), 3,83 (q,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,70 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,54-3,35 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 3H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,27 (q,  $J = 12$  Hz, 2H), 2,13-1,89 (m, 6H), 1,87-1,76 (m, 2H).

[01087]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5  $\mu\text{m}$  EVO,  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min]:  $R_t = 3,911$  min, MS Calcd.: 510, MS Encontrada: 511  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

E70 (isômero 2)

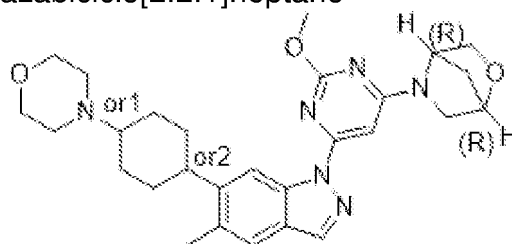
[01088]HPLC quiral [coluna: chiral pak IC, 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; fase móvel:  $\text{MeOH}:\text{DCM}:\text{DEA} = 80:20:0,2$ ; taxa de fluxo: 1 ml/min ; comprimento de onda: 230 nm; temperatura: 30  $^\circ\text{C}$ ]:  $R_t = 18,717$  min.

[01089]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,54 (br 1H), 5,27 (br 1H), 4,75 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01-3,89 (m, 4H), 3,83 (q,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,70 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,17-3,02 (m, 3H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,27 (q,  $J = 12$  Hz, 2H), 2,13-1,89 (m, 6H), 1,87-1,76 (m, 2H).

[01090]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5  $\mu\text{m}$  EVO,  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min]:  $R_t = 3,908$  min; MS Calcd.: 510, MS Encontrada: 511  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Exemplo 71

(1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(4-morfolinociclo-hexil)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



isômero 1 (cis ou trans)

[01091]Uma solução de 4-(4-(5-metil-1H-indazol-6-il)ciclo-hexil)morfolina (isômero 2) (40 mg, 0,13 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-

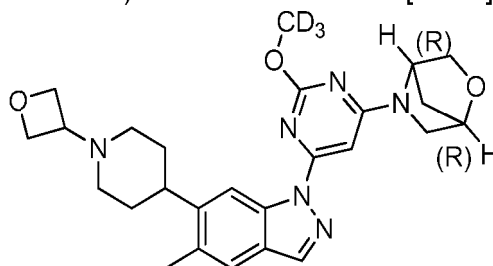
azabíciclo[2.2.1]heptano (53 mg, 0,16 mmol), CuI (25 mg, 0,13 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (55 mg, 0,26 mmol) e N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (37 mg, 0,26 mmol) em tolueno (2,5 ml) e DMSO (0,5 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (30 ml x 3), lavada com salmoura (30 ml x 2), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC prep (x-bridge C<sub>18</sub>, 5 µm, 19 x 150 mm, 30 a 95% de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), taxa de fluxo: 15 ml/min, GT12 min.) para resultar no composto (10 mg, 15%) como um sólido branco.

[01092]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,66 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,54 (br 1H), 5,14 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 2H), 2,74-2,72 (m, 4H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,99 (s, 4H), 1,61-1,42(m, 4H).

[01093]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,1% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,004 min, MS Calcd.: 504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 72

(1R,4R)-5-(6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-(trideuteriummethoxi)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano



[01094]A uma solução de (1R,4R)-5-(6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptano (40 mg, 0,08 mmol) em DMF (2 ml) adicionou-se NaH (60%, 15 mg, 0,38 mmol) e MeOD-d<sub>4</sub> (0,5 ml) a 0 °C sob N<sub>2</sub>. A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi bruscamente arrefecida com NH<sub>4</sub>Cl sat. A mistura resultante foi purificada por coluna C<sub>18</sub> eluída com MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA, de 5/95

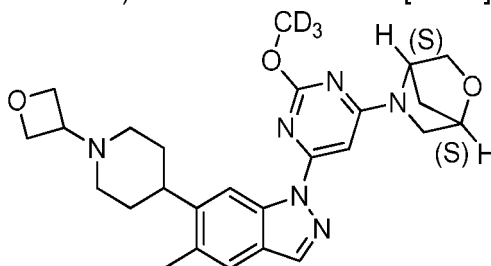
a 95/5) para resultar no produto do título como um sólido branco (24 mg, rendimento: 66%).

[01095]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,54 (br, 0,5H), 5,26 (br, 0,5H), 4,74~4,69 (m, 5H), 3,94 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,58~3,42 (m, 3H), 2,97~2,82 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,04~1,87 (m, 9H).

[01096]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,29 min; MS Calcd: 479,3, MS Encontrada: 480,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 73

(1S,4S)-5-(6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-(trideuteriummethoxi)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01097]A uma solução de (1S,4S)-5-(6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (80 mg, 0,15 mmol) em DMF (10 ml) adicionou-se NaH (60%, 30 mg, 0,76 mmol) e  $\text{MeOD-d}_4$  (0,5 ml) a 0 °C sob  $\text{N}_2$ . A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A reação foi bruscamente arrefecida com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. A mistura resultante foi purificada por coluna  $\text{C}_{18}$  eluída com  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0,1% de TFA): de 5/95 a 95/5 para resultar no produto, sal de TFA, como um sólido branco (60 mg, rendimento: 82%).

[01098]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,56 (br, 0,5H), 5,28 (br, 0,5H), 5,09 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,82 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,94~3,88 (m, 2H), 3,75~3,72 (m, 2H), 3,56~3,42 (m, 3H), 3,08 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,86~2,80 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35~2,25 (m, 2H), 2,19

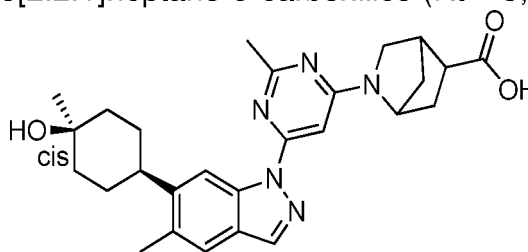
~1,94 (m, 4H).

[01099]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -75.69 (s)

[01100]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,23 min; MS Calcd: 479, MS Encontrada: 480  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplo 74

Ácido 2-(6-(6-(cis-4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (Rt = 3,23 min)



[01101]A uma solução de cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (160 mg, 0,34 mmol), cloridrato de ácido 2-azabicyclo[2.2.1] heptano-5-carboxílico (182 mg, 1,02 mmol) em NMP (4 ml) foi adicionado  $\text{Et}_3\text{N}$  (344 mg, 3,4 mmol), agitado a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi despejada em água (10 ml) e extraída com EA (10 ml x 3), lavada com salmoura (10 ml) e concentrada. As partes orgânicas combinadas foram secas, concentradas e purificadas por HPLC prep para resultar no produto desejado como um sólido branco.(100 mg, rendimento:60%)

[01102]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,667 (s, 1H), 8,268 (s, 1H), 7,604 (s, 1H), 7,144 (s, 1H), 3,634 (s, 4H), 2,900 (s, 1H), 2,856~2,843 (m, 1H), 2,732 (s, 3H), 2,473 (s, 3H), 2,189-2,165 (m, 2H), 2,099-2,035 (m, 2H), 1,894-1,820 (m, 4H), 1,334-1,312 (m, 4H), 1,274 (s, 3H).

[01103]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -77,148 sal de TFA

[01104]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de TFA) e 50% de ACN (0,1% de TFA) a 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 3,23min; MS Calcd.:475, MS Encontrada: 476  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01105]HPLC Prep :

[01106]Waters 2767/Qda

[01107]Waters sunfire C<sub>18</sub> 20 x 250 mm 10 µm

[01108]Taxa de fluxo: 30ml/min

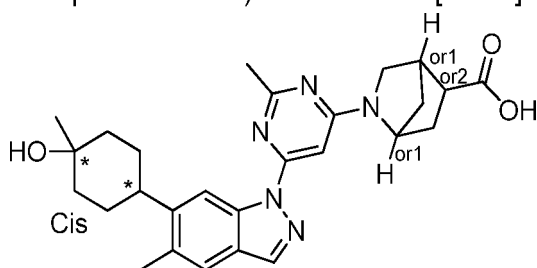
[01109]A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA)

[01110]B: CAN

Tempo	B%
0	35
10	50
10,2	95
13,2	95
13,5	10
15	10

#### Exemplo 75

Ácido 2-(6-(6-(cis-4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (Rt = 3,57 min)



[01111]A uma solução de cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (160 mg, 0,34 mmol), cloridrato de ácido 2-azabicyclo[2.2.1] heptano-5-carboxílico (182 mg, 1,02 mmol) em NMP (4 ml) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (344 mg, 3,4 mmol), agitado a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi despejada em água (10 ml) e extraída com EA (10 ml x 3), lavada com salmoura (10 ml), concentrada, purificada por HPLC Prep [Waters sunfire, C<sub>18</sub>, 20 x

250 mm, 10  $\mu$ m, 35 a 95% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA), B: ACN; UV: 214 nm; taxa de fluxo: 30 ml/min] para resultar no produto do título como um sólido branco (13 mg, rendimento de 8%).

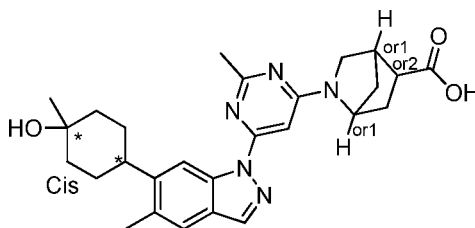
[01112]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,789 (s, 1H), 8,100 (s, 1H), 7,525 (s, 1H), 6,778 (s, 1H), 3,631~3,505 (m, 2H), 2,963 (s, 1H), 2,860~2,800 (m, 1H), 2,555 (s, 4H), 2,448 (s, 3H), 2,065-2,000 (m, 4H), 1,854-1,823 (m, 4H), 1,711-1,582 (m, 5H), 1,268 (s, 3H).

[01113]LCMS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de TFA) e 50% de ACN (0,1% de TFA) a 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 3,57 min; MS Calcd.: 475, MS Encontrada: 476 [M + H]<sup>+</sup>.

[01114]HPLC Quiral [Chiralpak AD-H 0,46 cmI.D  $\times$  15 cm L, HEP/IPA (0,1% de DEA) = 60:40 (V/V), Taxa de Fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt = 3,391 min.

#### Exemplo 76

Ácido 2-(6-(6-(cis-4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico, sal de TFA (Rt = 3,63 min)



[01115]A uma solução de cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (160 mg, 0,34 mmol), cloridrato de ácido 2-azabicyclo[2.2.1] heptano-5-carboxílico (182 mg, 1,02 mmol) em NMP (4 ml) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (344 mg, 3,4 mmol), agitado a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi despejada em água (10 ml) e extraída com EA (10 ml  $\times$  3), lavada com salmoura (10 ml), concentrada e purificada por HPLC Prep [Waters sunfire, C<sub>18</sub>, 20  $\times$  250 mm, 10  $\mu$ m, 35 a 95% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA), B: ACN; UV: 214 nm; taxa de

fluxo: 30 ml/min] para resultar no produto do título como um sólido branco (13 mg, rendimento de 8%).

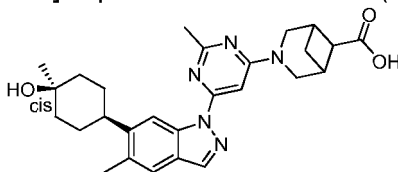
[01116]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,743 (s, 1H), 8,161 (s, 1H), 7,556 (s, 1H), 6,884 (s, 1H), 3,631~3,564 (m, 2H), 3,016 (s, 1H), 2,843 (m, 1H), 2,687 (s, 1H), 2,617 (s, 3H), 2,458 (s, 3H), 2,098-2,021 (m, 4H), 1,854-1,823 (m, 4H), 1,765-1,588 (m, 5H), 1,274 (s, 3H).

[01117]LCMS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de TFA) e 50% de ACN (0,1% de TFA) a 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: pureza 96.9%,  $R_t$  = 3,63 min; MS Calcd.: 475,5, MS Encontrada: 476,7  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01118]HPLC Quiral [Chiralpak AD-H 0,46 cmI.D  $\times$  15 cm L, HEP/IPA (0,1% de DEA) = 60:40 (V/V), Taxa de Fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25  $^\circ\text{C}$ ]:  $R_t$  = 2,45 min.

#### Exemplo 77

Ácido cis-3-{6-[6-(4-Hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-5-metil-indazol-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico ( $R_t$  = 3,23 min)



[01119]A uma solução de cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (160 mg, 0,34 mmol), éster metílico do ácido 3-Aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (182 mg, 1,02 mmol) em NMP (4 ml) foi adicionado  $\text{Et}_3\text{N}$  (344 mg, 3.4 mmol), agitado a 70  $^\circ\text{C}$  de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (100 ml), extraída com EtOAc (50 ml  $\times$  3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas até a secura. O resíduo foi adicionado em THF (10 ml) e adicionou-se LiOH (53 mg), a solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, então, TLC mostrou que a reação foi concluída, a solução foi concentrada até a secura e purificada por HPLC prep para resultar no produto (100 mg, rendimento:

60%)

[01120]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,667 (s, 1H), 8,268 (s, 1H), 7,604 (s, 1H), 7,144 (s, 1H), 3,96 (m, 4H), 2,900 (m, 3H), 2,75~2,67 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 5H), 1,274 (s, 3H).

[01121]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ -77,148 sal de TFA

[01122]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de TFA) e 50% de ACN (0,1% de TFA) a 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 3,23 min; MS Calcd.: 475, MS Encontrada: 476  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01123]HPLC Prep:

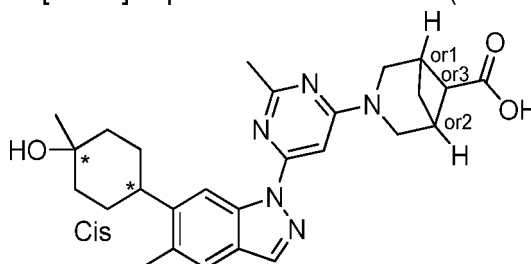
[01124]Waters 2767/QdaWaters sunfire  $\text{C}_{18}$  20 x 250 mm 10  $\mu\text{m}$  Taxa de fluxo: 30 ml/min

A:  $\text{H}_2\text{O}$ (0,1% de TFA)B: ACN

Tempo	B%
0	35
10	50
10,2	95
13,2	95
13,5	10
15	10

### Exemplo 78

Ácido Cis-3-{6-[6-(4-Hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-5-metil-indazol-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (isômero 1, Rt = 3,57 min)



[01125]A uma solução de cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (160 mg, 0,34 mmol), éster metílico do ácido 3-Aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (182 mg, 1,02 mmol) em NMP (4 ml) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (344 mg, 3,4 mmol), agitado a 70 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (100 ml), extraída com EtOAc (50 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentradas até a secura. O resíduo foi adicionado em THF (10 ml) e adicionou-se LiOH (53 mg), a solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A solução foi concentrada até a secura e purificada por HPLC Prep [Waters sunfire, C<sub>18</sub>, 20 x 250 mm, 10 µm, 35 a 95% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA), B: ACN; UV: 214 nm; taxa de fluxo: 30 ml/min] para resultar no produto (30 mg, rendimento de 18%).

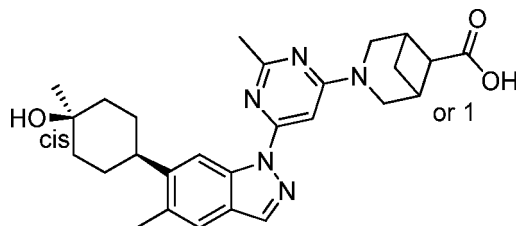
[01126]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,80 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,25~4,23 (m, 1H), 4,06~4,03 (m, 1H), 3,69~3,67 (m, 1H), 3,50~3,45 (m, 1H), 3,02~2,99 (m, 1H), 2,87~2,77 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,11~1,97 (m, 3H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,24 (s, 3H).

[01127]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de TFA) e 50% de ACN (0,1% de TFA) a 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 3,57 min; MS Calcd.: 475, MS Encontrada: 476 [M + H]<sup>+</sup>.

[01128]HPLC Quiral [Chiralpak AD-H 0,46 cmI.D x 15 cm L, HEP/IPA (0,1% de DEA)=60:40 (V/V), Taxa de Fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt = 3,391 min.

#### Exemplo 79

Ácido Cis-3-{6-[6-(4-Hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-5-metil-indazol-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (isômero 2, Rt = 3,63 min)



[01129]A uma solução de cis-4-(1-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-metilciclo-hexanol (160 mg, 0,34 mmol), éster metílico do ácido 3-Aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (182 mg, 1,02 mmol) em NMP (4 ml) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (344 mg, 3,4 mmol), agitado a 70 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi despejada em água (100 ml), extraída com EtOAc (50 ml × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentradas até a secura. O resíduo foi adicionado em THF (10 ml) e adicionou-se LiOH (53 mg), a solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A solução foi concentrada até a secura e purificada por HPLC Prep [Waters sunfire, C<sub>18</sub>, 20 x 250 mm, 10 µm, 35 a 95% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA), B: ACN; UV: 214 nm; taxa de fluxo: 30 ml/min] para resultar no produto (6 mg, rendimento de 3.6%)

[01130]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,82 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,93~3,72 (m, 4H), 2,85~2,80 (m, 3H), 2,65~2,59 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,49~2,44 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,7~1,97 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,27 (s, 3H).

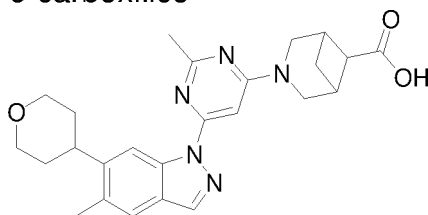
[01131]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de TFA) e 50% de ACN (0,1% de TFA) a 95% de água (0,1% de TFA) e 5% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 3,63 min; MS Calcd.:475,5, MS Encontrada: 476,7 [M + H]<sup>+</sup>.

[01132]Condição quiral [Chiralpak AD-H 0,46 cmI.D x 15 cm L, HEP/IPA (0,1% de DEA) = 60:40 (V/V), Taxa de Fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura = 25 °C]: Rt =2,45 min, 98,496% de ee

#### Exemplo 80

Ácido 3-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-

## 3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico



[01133]A uma solução de éster metílico do ácido 3-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol) em MeOH/THF (3 ml/3ml) adicionou-se 2 N de LiOH (1,72 ml, 3,43 mmol) à rt. A mistura foi aquecida a 40 °C de um dia para o outro. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em água (10 ml), lavada com Et<sub>2</sub>O (10 ml x 2), as fases aquosas foram ajustadas a PH=2~3 com KHSO<sub>4</sub> aq. (2 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC Prep para resultar em um sólido branco. (110 mg, 75% de rendimento)

[01134]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,95~3,93 (brs, 4H), 3,70~3,63 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,501 (s, 3H), 1,90~1,82 (m, 4H), 1,54~1,50 (m, 1H).

[01135]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -77,155 sal de TFA

[01136]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) em 10 min]: Rt = 5,55 min; MS Calcd: 447, MS Encontrada: 448 [M + H]<sup>+</sup>.

[01137]Método HPLC Prep:

[01138]Waters 2767/QdaWaters sunfire C<sub>18</sub> 20 x 250 mm 10 µmTaxa de fluxo: 30ml/min

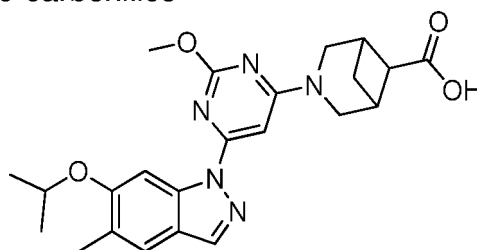
A: H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA)B: ACN

Tempo	B%
0	35
10	50

Tempo	B%
10,2	95
12,2	95
13,5	10
15	10

## Exemplo 81

Ácido 3-(6-(6-isopropoxi-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico

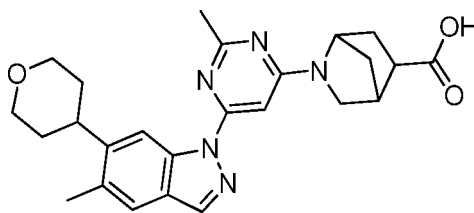


[01139]A uma solução de metil 3-(6-(6-isopropoxi-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (100 mg, 0,22 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se a solução de LiOH em H<sub>2</sub>O (2 ml, 4,0 mmol, 2 N em H<sub>2</sub>O). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi acidificada com 1 N de solução de HCl para ajustar o pH = 6~7, extraída com EtOAc (30 ml x 2), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A fase orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep para proporcionar o composto do título (40 mg, 42%) como sólido branco.

[01140]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,77 (br 2H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,37-1,34 (m, 1H).

## Exemplos 82 e 83

Ácido 2-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico



[01141]A uma solução de éster metílico do ácido 2-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (350 mg, 0,73 mmol) em MeOH/THF (3 ml/3 ml) adicionou-se 2 N de LiOH (1,72 ml, 3,43 mmol) à rt. A mistura foi aquecida a 40 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em água (10 ml), lavada com Et<sub>2</sub>O (10 ml x 2), as fases aquosas foram ajustadas a pH = 2~3 com KHSO<sub>4</sub> aq. (2 ml) e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC prep para resultar em um sólido branco. (110 mg, 45% de rendimento)

[01142]HPLC Prep:

[01143]Waters 2767/Qda; Waters XBridge 30 x 150 mm 5 µm; 20 ml/min; 214 nm/254 nm; Gatilho: 254 nm

[01144]A: H<sub>2</sub>O:B: ACN

[01145]Método:

Tempo	B%
0	10
2	45
12	65
12,5	95
15	95
15,2	10
18	10

Exemplo 82 (Único isômero desconhecido 1, Rt = 3,920 min):

[01146]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,29 (s,

1H), 7,62 (s, 1H), 7,02-6,52 (d, 1H), 4,88 ~ 4,10 (m, 1H), 4,08 ~ 3,99 (m, 2H), 3,56 ~ 3,41 (m, 3H), 3,22 ~ 3,07 (m, 3H), 2,62-2,60 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,98 ~ 1,96 (m, 1H), 1,91 ~ 1,62 (m, 7H).

[01147]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN (0,1% de TFA) a 30% de água (0,1% de TFA) e 70% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 5,25 min; MS Calcd.: 447, MS Encontrada: 448 [M + H]<sup>+</sup>.

[01148]HPLC Quiral [Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. x 15 cm L Injeção: 2 µl Fase móvel: HEP:EtOH (0,1%DEA) = 70:30 Taxa de fluxo : 0,5 ml/min, Comprimento de onda : UV 254 nm, Temperatura: 25 °C, solução de amostra em EtOH

Exemplo 83 (Único isômero desconhecido 2, Rt = 4,377 min)

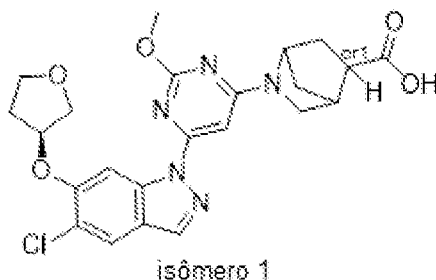
[01149]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,02-6,52 (d, 1H), 4,88 ~ 4,10 (m, 1H), 4,08 ~ 3,99 (m, 2H), 3,56 ~ 3,41 (m, 3H), 3,22 ~ 3,07 (m, 3H), 2,62-2,60 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,98 ~ 1,96 (m, 1H), 1,91 ~ 1,62 (m, 7H).

[01150]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de TFA) e 30% de ACN (0,1% de TFA) a 30% de água (0,1% de TFA) e 70% de ACN (0,1% de TFA) em 10 min]: Rt = 5,25 min; MS Calcd.: 447, MS Encontrada: 448 [M + H]<sup>+</sup>.

[01151]HPLC Quiral [Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. x 15 cm L Injeção: 2 µl Fase móvel: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 70:30 Taxa de fluxo : 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C; Solução de amostra em EtOH

Exemplo 84

Ácido 2-(6-(5-cloro-6-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (isômero 1)



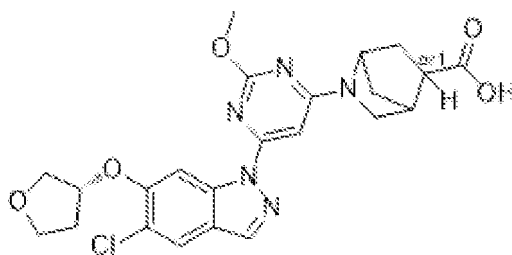
[01152]A uma solução de metil 2-(6-(5-cloro-6-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato (28 mg, 0,06 mmol) em THF (3 ml) adicionou-se a solução de LiOH em H<sub>2</sub>O (0,5 ml, 0,12 mmol, 2 N em H<sub>2</sub>O). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi acidificada com 1N de solução HCl para ajustar o pH = 3~4, extraída com EtOAc, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (waters-1 C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm-11212; 10 a 45% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: ACN, 214 nm, Taxa de fluxo:15 ml/min, GT12 min) para resultar no composto do título (26 mg, 89%) como um sólido branco.

[01153]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,70-6,43 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,79-4,43 (m, 1H), 3,99-3,81 (m, 7H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,34-2,09 (m, 3H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H).

[01154]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5 µm EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,1% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,182 min, MS Calcd.:485, MS Encontrada: 486 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 85

Ácido 2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (isômero 1)



isômero 1

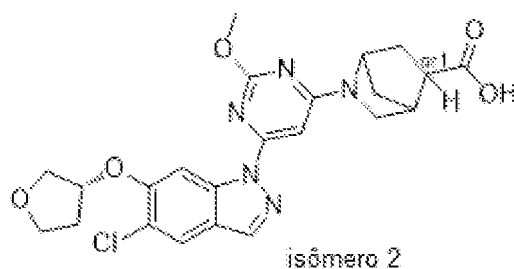
[01155]A uma solução de metil 2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato (isômero 1) (105 mg, 0,21 mmol) em THF (4 ml) adicionou-se a solução de LiOH em H<sub>2</sub>O (0,5 ml, 0,42 mmol, 2 N em H<sub>2</sub>O). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi acidificada com 1N de solução de HCl para ajustar o pH = 3~4, extraída com EtOAc e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC prep (waters-1 C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm-11212; 10 a 45% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: ACN, 214, Taxa de fluxo:15 ml/min, GT12 min) para resultar no composto do título (32 mg, 31%) como um sólido branco.

[01156]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,68-6,44 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,78-4,41 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94-3,81 (m, 4H), 3,43-3,28 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,38-1,76 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 2H).

[01157]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5 µm EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,1% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,291 min, MS Calcd.:485, MS Encontrada: 486 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 86

Ácido 2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (isômero 2)



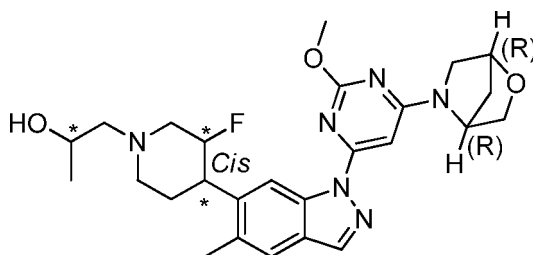
[01158]A uma solução de 2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 2) (135 mg, 0,27 mmol) em THF (4 ml) adicionou-se a solução de LiOH em H<sub>2</sub>O (0,5 ml, 0,54 mmol, 2 N em H<sub>2</sub>O). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi acidificada com 1N de solução de HCl para ajustar o pH = 3~4, extraída com EtOAc (30 ml x 2), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC prep (waters-1 C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm-11212; 10 a 45% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: CAN, 214, Taxa de fluxo 15 ml/min, GT12min-18MIN) para resultar no composto do título (45 mg, 34%) como um sólido branco.

[01159]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,68-6,42 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,78-4,43 (m, 1H), 3,98-3,79 (m, 7H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H).

[01160]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5 µm EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,1% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,296 min, MS Calcd.:485, MS Encontrada: 486 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 87 e 88

cis-1-(4-(1-(6-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ol (de Pico 1) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 4,556 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 5,225 min)



[01161]A uma solução de cis-1-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ona (de Pico 1, 148 mg, 0,30 mmol) em MeOH (5 ml) adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (34 mg, 0,90 mmol). A reação foi agitada à Rt por 60 min. A reação foi bruscamente arrefecida com NH<sub>4</sub>Cl sat. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC Prep (Gilson 281, YMC-Actus Triart Prep C<sub>18</sub>-S 250 x 20 mm 10 µm, Fase móvel: MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA): de 30/70 a 95/5, Taxa de fluxo: 20 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm) para resultar no produto alvo como um sólido branco (130 mg, rendimento: 87%).

[01162]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,59 min; MS Calcd.: 496, MS Encontrada: 497 [M + H]<sup>+</sup>.

[01163]O composto cis-1-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ol (de Pico 1, 130 mg, 0,26 mmol) foi purificado por HPLC prep quiral (AD-H, 0,46 cm de I.D. x 15 cm L, Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O) = 60:40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C) para resultar nos produtos do título (mistura) como um sólido branco.

E87 (Único isômero desconhecido 1, Rt = 4,556 min, de Pico 1) (45 mg, rendimento: 35%).

[01164]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,6H), 5,26 (br, 0,5H), 4,90 (td, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 0,5 H), 4,78 (td, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93~3,87 (m, 3H), 3,59~3,46 (m, 2H), 3,33~3,22 (m, 2H), 3,17~3,08 (m, 2H), 2,56~2,48 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (t, *J* =

11,2 Hz, 1H), 2,14~2,08 (m, 1H), 2,01~1,92 (m, 3H), 1,84~1,74 (m, 1H), 1,19 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

[01165]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,97 (s)

[01166]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: pureza 100%,  $R_t = 3,47$  min; MS Calcd.:496, MS Encontrada: 497  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01167]HPLC Quiral [AD 4,6 × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 35 °C]:  $R_t$ : 4,556 min, ee: 100%.

E88 (Único isômero desconhecido 2,  $R_t = 5,225$  min, de Pico 1) (45 mg, rendimento: 35%).

[01168]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,6H), 5,26 (br, 0,4H), 4,86 (td,  $J = 10,0, 4,4$  Hz, 0,5 H), 4,74 (td,  $J = 10,0, 5,2$  Hz, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,93~3,86 (m, 3H), 3,61~3,46 (m, 3H), 3,25~3,09 (m, 2H), 2,91 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,48~2,32 (m, 3H), 2,21 (td,  $J = 10,4, 4,4$  Hz, 1H), 1,98~1,83 (m, 4H), 1,19 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H)

[01169]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,91 (s)

[01170]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: pureza 100%,  $R_t = 3,49$  min; MS Calcd.:496, MS Encontrada: 497  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01171]HPLC Quiral [AD 4,6 × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 35 °C]:  $R_t$ : 5,225 min, ee: 99,53%.

Exemplos 89 e 90

cis-1-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ol (de Pico 2) (Único isômero desconhecido 1,  $R_t = 4,787$  min; Único isômero desconhecido 2,



(s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,93~3,87 (m, 3H), 3,54~3,48 (m, 3H), 3,19~2,98 (m, 2H), 2,56~2,42 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,28~2,21 (m, 1H), 2,00~1,93 (m, 5H), 1,19 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

[01176]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -75,443 (s), -184,03 (s)

[01177]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 3,45 min; MS Calcd.:496,2, MS Encontrada: 497,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01178]HPLC Quiral [AD 4,6  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]: Rt: 4,787 min, ee: 100%.

Exemplo 90 (Único isômero desconhecido 2, Rt = 5,624 min, de Pico 2) (40 mg, rendimento: 31%)

[01179]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,55 (br, 0,5H), 5,26 (br, 0,5H), 4,99~4,92 (m, 0,5 H), 4,88~4,79 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,96~3,87 (m, 3H), 3,59~3,41 (m, 3H), 3,20~3,14 (m, 2H), 2,62~2,54 (m, 2H), 2,49~2,42 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24~2,18 (m, 1H), 2,01~1,86 (m, 5H), 1,21 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H)

[01180]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -75,44 (s), -184,16 (s)

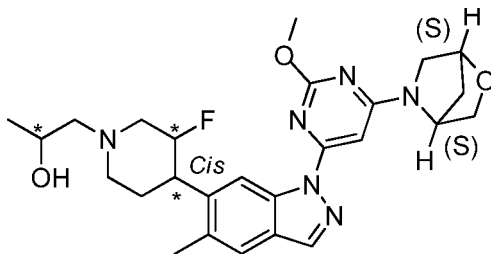
[01181]LC-MS [fase móvel: 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 3,48 min; MS Calcd.:496,2, MS Encontrada: 497,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01182]HPLC Quiral [AD 4,6  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 1 ml/min, temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]: Rt: 5,624 min, ee: 99,81%.

Exemplos 91 e 92

cis-1-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ol (de Pico

1) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 4,424 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 4,974 min)



[01183]NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1,0 mmol) foi adicionado à solução de cis-1-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ona (de Pico 1, 140 mg, 0,28 mmol) em MeOH (10 ml) e a reação foi agitada à Rt por 60 min. A reação foi, então diluída com EtOAc e, então lavada com salmoura (10 ml). A solução foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (Waters 2767/Qda, Waters sunfire C<sub>18</sub> 20 x 250 mm 10 µm, 30 ml/min, H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA):acetonitrila = 80:20 ~ 95:5) para resultar no produto desejado com sal de TFA como um sólido branco (140 mg, rendimento: 83%).

[01184]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: pureza 100%; Rt = 4,38 min; MS Calcd.: 496, MS Encontrada: 497 [M + H]<sup>+</sup>.

[01185]O composto foi quiralmente separado por Kermenda para render dois sólidos amarelos:

Exemplo 91, Pico 1: (52 mg, rendimento: 37%)

[01186]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,55 (brs, 0,7H), 5,25 (br, 0,4 H), 5,07~4,92 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,12~4,04 (m, 1H), 3,92~3,89 (m, 2H), 3,71~3,25 (m, 5H), 3,21~3,18 (m, 1H), 2,69 (br, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,09~1,98 (m, 5H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H),

[01187]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -75,47 (s), -183,35 (s) sal de TFA

[01188]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt

= 3,44 min; MS Calcd: 496, MS Encontrada: 497 [M + H]<sup>+</sup>.

[01189]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D. × 15 cm L. Injeção: 2 µl Fase móvel: HEP:IPA (0,1% de DEA) = 60:40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt: 4,424 min, ee: 100%

Exemplo 92, Pico 2: (58 mg, rendimento: 42%)

[01190]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,55 (brs, 0,8H), 5,27 (br, 0,6 H), 5,27~5,11 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,32 (br, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,10 (br, 1H), 3,94~3,81 (m, 3H), 3,55~3,48 (m, 2H), 3,33~3,30 (m, 1H), 3,19~3,15 (m, 1H), 3,03~2,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40~2,20 (m, 2H), 2,00~1,97 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H),

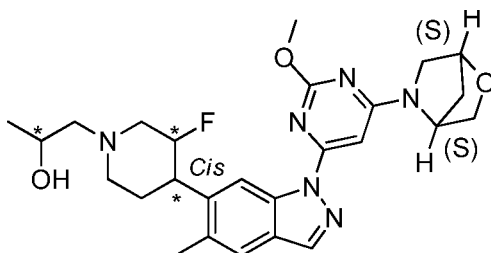
[01191]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -75,43 (s), -183,31 (s) sal de TFA

[01192]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,43 min; MS Calcd: 496, MS Encontrada: 497,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01193]HPLC Quiral [Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D. × 15 cm L. Injeção: 2 µl Fase móvel: HEP:IPA (0,1% de DEA) = 60:40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt: 4,974 min, ee: 98.85%

Exemplo 93

cis-1-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ol (de Pico 2)



[01194]Cis-1-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-

metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propan-2-ona (de Pico 2, 110 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em MeOH (5 ml), NaBH<sub>4</sub> (56 mg, 1,3 mmol) foi adicionado à solução. A mistura foi agitada à Rt por 20 min. A reação foi diluída com sat. NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), a mistura foi extraída com EtOAc (50 ml x 3). A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por prep HPLC (Gilson ZYMC-Ac+US Triart; C<sub>18</sub>-s 250 x 20 mm, 10 µm; Fase móvel: MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA) de 20/80 a 95/5, Taxa de fluxo: 20 ml/min. Gatilho: 254 nm) para resultar no produto de mistura como um sólido branco (98 mg, rendimento: 85%)

[01195]LC-MS [fase móvel: 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 4,38 min; MS Calcd.: 496,6, MS Encontrada: 497,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01196]A mistura foi purificada por HPLC prep quiral [AD-H, 0,46 cm de I.D. × 15 cm L, Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60:40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 25 °C] para resultar em um isômero como um sólido branco (25 mg, rendimento de 25%).

[01197]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), δ 8,04 (s, 1H), δ 7,54 (s, 1H), δ 6,56 (s, 1H), δ 5,27 (s, 1H), δ 4,93~4,82 (m, 1H), δ 4,74 (s, 1H), δ 4,13 (s, 3H), δ 3,91~3,39 (m, 3H), δ 3,54~3,52 (m, 2H), δ 3,44 (s, 2H), δ 3,16~3,11 (d, J = 16 Hz, 2H), δ 2,55~2,53 (m, 2H), δ 2,48 (s, 3H), δ 2,33 (s, 1H), δ 2,15 (s, 1H), δ 1,98 (s, 3H), δ 1,56 (s, 1H), δ 1,19~1,18 (d, J = 4 Hz 3H).

[01198]RMN de <sup>19</sup>F (376,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -184,00 (s)

[01199]LC-MS [fase móvel: 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 4,34 min; MS Calcd.: 496, MS Encontrada: 497 [M + H]<sup>+</sup>.

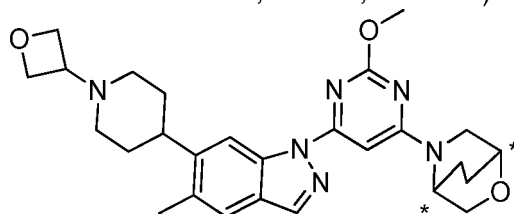
[01200]HPLC Quiral: Rt: 5,182 min, ee: 100%

[01201]Método quiral: Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D. × 15 cm L. Injeção: 2 µl Fase móvel: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40, Taxa de fluxo:

0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C

Exemplos 94 e 95

5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano (Único isômero desconhecido 1, Rt = 5,871 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 6,524 min)



[01202]A uma suspensão de 1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (120 mg, 0,29 mmol) e cloridrato de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano (92 mg, 0,58 mmol) em DMF (20 ml) adicionou-se DIPEA (188 mg, 1,45 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80 °C de um dia para o outro. A mistura resultante foi diluída com água (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (3 x 100 ml) e salmoura (100 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para render um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (EtOAc) para resultar no composto de mistura (60 mg, rendimento: 42%) como sólido branco.

[01203]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,791 min; MS Calcd: 490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

Separação quiral de racematos:

[01204]Método: Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. x 15 cm L; Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C; Solução de amostra em EtOH

E94

[01205]sólido branco (Rt = 5,871 min, 12 mg, rendimento: 8%)

[01206]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,69 ~ 4,68 (d,  $J = 6,4$  Hz, 4H), 4,16 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,57 ~ 3,52 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,85~2,82 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 ~ 2,21 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 4H), 1,94~1,85 (m, 4H), 1,81~1,74 (m, 1H).

[01207]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]; Rt = 3,81 min; MS Calcd: 490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 514  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

[01208]HPLC Quiral: Rt: 871 min, ee de 100%;

E95

[01209]sólido branco (Rt = 6,524 min, 12 mg, rendimento: 8).

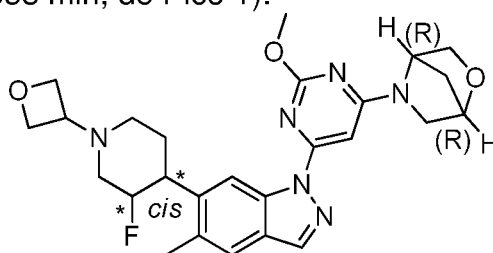
[01210]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,69 ~ 4,68 (d,  $J=6,4$  Hz, 4H), 4,18 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,07 ~ 4,05 (m, 1H), 3,94~3,92 (m, 1H), 3,59 ~ 3,52 (m, 2H), 2,94 ~ 2,91 (m, 2H), 2,85~2,82 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 ~ 2,22 (m, 1H), 2,08 ~ 1,99 (m, 4H), 1,94~1,88 (m, 4H), 1,81~1,73 (m, 1H).

[01211]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 3,81 min; MS Calcd: 490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 514  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

[01212]HPLC Quiral: Rt: 6,524 min, ee 100%;

Exemplo 96

cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 1, Rt = 1,853 min, de Pico 1):



[01213] Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (20 mg, 0,046 mmol), (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,092 mmol) e DIEA (18 mg, 0,138 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 60 °C por 3 h. A mistura de reação foi purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B=80:20 a A:B=5:95) para resultar em um sólido branco. (13 mg, rendimento de 56%).

[01214] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,54 (br 0,7H), 5,25 (br 0,5H), 4,93~4,90 (m, 1H), 4,78~4,62 (m, 6H), 4,15 (s, 3H), 3,94~3,88 (m, 2H), 3,69~3,46 (m, 3H), 3,24~3,08 (m, 2H), 2,82~2,80 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,13~1,64 (m, 6H).

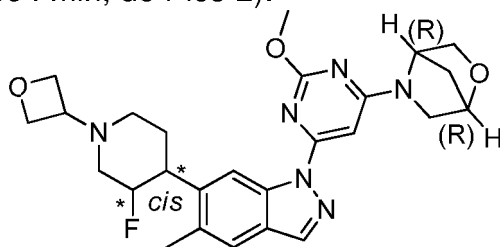
[01215] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,97.

[01216] LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 50% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 12 min]: Rt = 5,356 min; MS Calcd: 494, MS Encontrada: 495  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01217] Método quiral: Fase:  $\text{CO}_2$ : MeOH (0,03% de DEA) = 70/30, F: 1,8 ml/min, W: 254 nm, Rt: 1,853 min, 100% de ee.

#### Exemplo 97

cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 2, Rt = 2,594 min, de Pico 2):



[01218] Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (20 mg, 0,046 mmol), (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,092 mmol) e DIEA (18 mg, 0,138 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada à rt de um dia para o outro. A mistura de reação foi

purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B = 80:20 a A:B = 5:95) para resultar em um sólido branco. (7 mg, rendimento de 30%).

[01219]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,54 (s, 0,6H), 5,25 (s, 0,4H), 4,93~4,90 (m, 1H), 4,78~4,62 (m, 6H), 4,15 (s, 3H), 3,94~3,88 (m, 2H), 3,67~3,65 (m, 1H), 3,55~3,51 (m, 2H), 3,21~3,19 (m, 1H), 3,13~3,09 (m, 1H), 2,82~2,80 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10~2,09 (m, 1H), 2,05~1,96 (m, 4H), 1,87~1,64 (m, 1H).

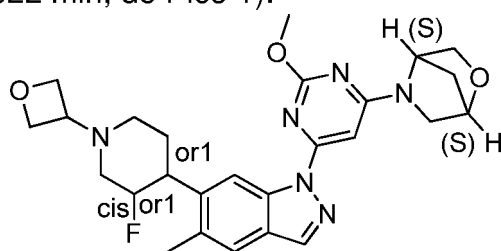
[01220]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,97.

[01221]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 50% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 12 min]: Rt = 5,36 min; MS Calcd: 494, MS Encontrada: 495  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01222]Método quiral: Fase:  $\text{CO}_2$ : MeOH(0,03% de DEA) = 70/30, F: 1,8 ml/min, W: 254 nm, Rt: 2,594 min, 100% de ee.

#### Exemplo 98

cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 1, Rt = 3,622 min, de Pico 1):



[01223]Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (20 mg, 0,046 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,092 mmol) e DIEA (18 mg, 0,138 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 60 °C por 3 h. A mistura de reação foi purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B=80:20 a A:B=5:95) para resultar em um sólido branco. (9 mg, rendimento de 40%).

[01224]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s,

1H), 6,54 (br 0,7H), 5,25 (br 0,5H), 4,93~4,90 (m, 1H), 4,78~4,62 (m, 6H), 4,15 (s, 3H), 3,94~3,88 (m, 2H), 3,69~3,46 (m, 3H), 3,24~3,08 (m, 2H), 2,82~2,80 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,13~1,64 (m, 6H).

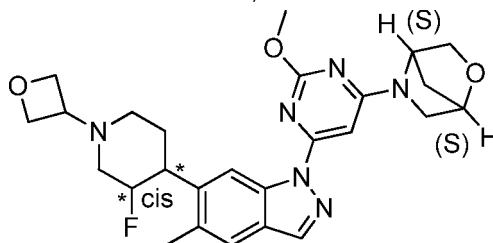
[01225]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,97.

[01226]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 50% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 12 min]: Rt = 5,36 min; MS Calcd: 494, MS Encontrada: 495  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01227]HPLC Quiral [Fase:  $\text{CO}_2$ : MeOH (0,03% de DEA) = 70/30, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm]: Rt: 3,622 min, 100% de ee.

#### Exemplo 99

cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 2, Rt = 4,377 min, de Pico 2)



[01228]Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (20 mg, 0,046 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,092 mmol) e DIEA (18 mg, 0,138 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada à rt de um dia para o outro. A mistura de reação foi purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B=80:20 to A:B=5:95) para resultar em um sólido branco. (17 mg, rendimento de 64%).

[01229]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,54 (s, 0,6H), 5,25 (s, 0,4H), 4,93~4,90 (m, 1H), 4,78~4,62 (m, 6H), 4,15 (s, 3H), 3,94~3,88 (m, 2H), 3,67~3,65 (m, 1H), 3,55~3,51 (m, 2H), 3,21~3,19 (m, 1H), 3,13~3,09 (m, 1H), 2,82~2,80 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10~2,09 (m, 1H), 2,05~1,96 (m, 4H), 1,87~1,64 (m, 1H).

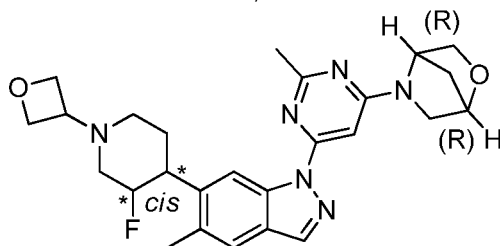
[01230]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,97.

[01231]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 5,26 min; MS Calcd: 494, MS Encontrada: 495  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01232]HPLC Quiral [Fase:  $\text{CO}_2$ : MeOH (0,02% de DEA) = 80/20, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm]: Rt: 4,377 min, 100% de ee.

#### Exemplo 100

cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 1, Rt = 7,192 min, de Pico 1):



[01233]Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (20 mg, 0,048 mmol), (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,096 mmol) e DIEA (19 mg, 0,144 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 60 °C por 3 h. A mistura de reação foi purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B=80:20 to A:B=5:95) para resultar em um sólido branco. (10 mg, rendimento de 40%).

[01234] $^1\text{H}$  de RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,67 (br 0,8H), 5,25 (s, 0,4H), 4,97~4,85 (m, 1H), 4,78~4,67 (m, 6H), 3,91 (s, 2H), 3,89~3,48 (m, 3H), 3,28~3,25 (m, 1H), 3,12~3,10 (m, 1H), 2,88~2,85 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,15~1,94 (m, 6H).

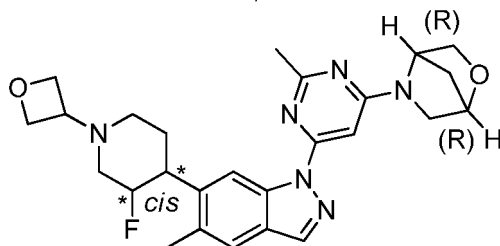
[01235]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,94.

[01236]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 30% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 12 min]: Rt = 7,99 min; MS Calcd: 478, MS Encontrada: 479  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01237]HPLC Quiral [Fase: CO<sub>2</sub>:MeOH(0,03% de DEA) = 70/30, Taxa de fluxo: 1.8ml/min, Comprimento de onda: 254 nm]: Rt: 7,192 min, 100% de ee.

#### Exemplo 101

cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 2, Rt = 8,287 min, de Pico 2):



[01238]Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (20 mg, 0.048 mmol), (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,096 mmol) e DIEA (19 mg, 0,144 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada à rt de um dia para o outro. A mistura de reação foi purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B = 80:20 a A:B = 5:95) para resultar em um sólido branco. (5 mg, rendimento de 21%).

[01239]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,54 (s, 0,6H), 5,25 (s, 0,4H), 4,97~4,90 (m, 1H), 4,78~4,62 (m, 6H), 3,91 (s, 2H), 3,68~3,65 (m, 1H), 3,53~3,48 (m, 2H), 3,28~3,25 (m, 1H), 3,12~3,08 (m, 1H), 2,88~2,85 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,22~2,14 (m, 1H), 2,05~1,96 (m, 5H).

[01240]<sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -183,94.

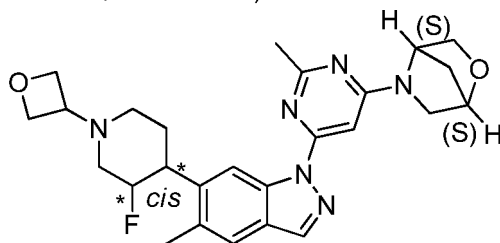
[01241]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 30% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) a 5% de água (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) e 95% de ACN (0,1% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) em 12 min]: Rt = 7,99 min; MS Calcd: 478, MS Encontrada: 479 [M + H]<sup>+</sup>.

[01242]HPLC Quiral [Fase: CO<sub>2</sub>: MeOH (0,03% de DEA) = 70/30, Taxa de fluxo: 1.8ml/min, Comprimento de onda: 254 nm]: Rt: 8.287 min, 100% ee.

#### Exemplo 102

cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-

1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 1, Rt = 5,285 min, de Pico 1)



[01243]Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 1) (20 mg, 0,048 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,096 mmol) e DIEA (19 mg, 0,144 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada a 60 °C por 3 h. A mistura de reação foi purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B=80:20 a A:B=5:95) para resultar em um sólido branco. (10 mg, rendimento de 42%).

[01244]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,67 (br 0,8H), 5,25 (s, 0,4H), 4,97~4,85 (m, 1H), 4,78~4,67 (m, 6H), 3,91 (s, 2H), 3,89~3,48 (m, 3H), 3,28~3,25 (m, 1H), 3,12~3,10 (m, 1H), 2,88~2,85 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,15~1,94 (m, 6H).

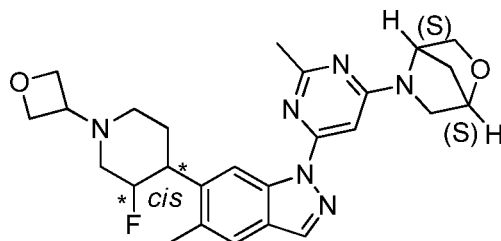
[01245]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,94.

[01246]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 30% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) em 12 min]: Rt = 7,99 min; MS Calcd: 478, MS Encontrada: 479  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01247]Método quiral: Fase:  $\text{CO}_2$ : MeOH (0,03% de DEA) = 70/30, F: 1.8ml/min, W: 254 nm, Rt: 5,285 min, 100% de ee.

### Exemplo 103

cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 2, Rt = 7,705 min, de Pico 2)



[01248] Uma mistura de cis-1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-6-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de pico 2) (20 mg, 0,048 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (13 mg, 0,096 mmol) e DIEA (19 mg, 0,144 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada à rt de um dia para o outro. A mistura de reação foi purificada por HPLC Prep (A: água, B: ACN, A:B=80:20 a A:B=5:95) para resultar em um sólido branco. (12 mg, rendimento de 52%).

[01249] RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,54 (s, 0,6H), 5,25 (s, 0,4H), 4,97~4,90 (m, 1H), 4,78~4,62 (m, 6H), 3,91 (s, 2H), 3,68~3,65 (m, 1H), 3,53~3,48 (m, 2H), 3,28~3,25 (m, 1H), 3,12~3,08 (m, 1H), 2,88~2,85 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,22~2,14 (m, 1H), 2,05~1,96 (m, 5H).

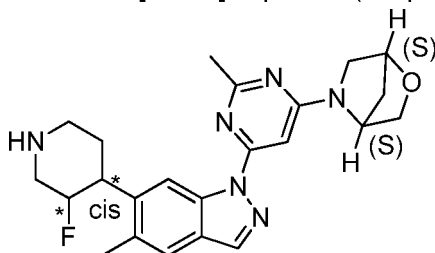
[01250] RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,94.

[01251] LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 4,83 min; MS Calcd: 478, MS Encontrada: 479  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01252] HPLC Quiral [Fase:  $\text{CO}_2$ : EtOH:ACN (0.025% de DEA) = 75/ 21/9, Taxa de fluxo: 3,0 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm]: Rt: 7,705 min, 100% ee.

#### Exemplo 104

(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de pico 1)



[01253] A uma solução de cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-

azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (75 mg, 0,144 mmol) (de pico 1) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) adicionou-se TFA (2 ml) à rt . A reação foi agitada à rt de um dia para o outro. A solução foi concentrada e, então NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) sat. Foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (50 ml), salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado. O filtrado foi concentrado e purificado por TLC prep (EtOAc/MeOH = 10/1) para resultar no produto como um sólido branco (49 mg, 81% de rendimento).

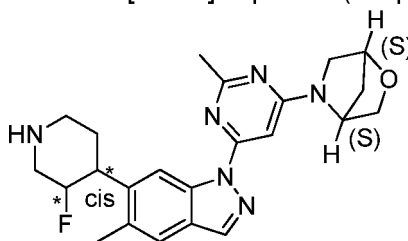
[01254]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,28-4,74 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,61~3,52 (m, 3H), 3,23~3,20 (m, 2H), 2,86~2,78 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,07~1,87 (m, 4H).

[01255]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -183,009 (s)

[01256]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,78 min; MS Calcd.:422, MS Encontrada: 423 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 105

(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptano (de pico 2)



[01257]A uma solução de cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (de Pico 2, 60 mg, 0,11 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) adicionou-se TFA (2 ml) à rt . A reação foi agitada à rt de um dia para o outro. A solução foi concentrada e, então NH<sub>4</sub>OH (10 ml) foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água

(50 ml), salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por TLC prep (EtOAc/MeOH = 5/1) para resultar no produto como um sólido branco (21 mg, 43% de rendimento)

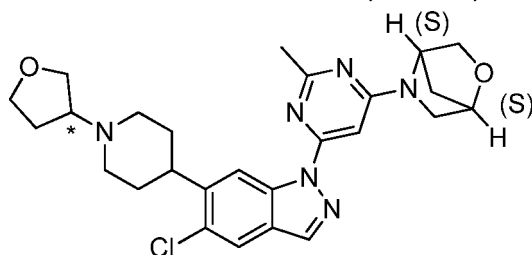
[01258]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,61~3,52 (m, 3H), 3,23~3,20 (m, 2H), 2,86~2,78 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,07~1,87 (m, 5H).

[01259]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -182,777 (s)

[01260]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,78 min; MS Calcd.: 422, MS Encontrada: 423 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 106 e 107

(1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 1, Rt = 4,877 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 4,877 min)



[01261]Uma mistura de 5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (200 mg, 0,65 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (228 mg, 0,72 mmol), N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (93 mg, 0,64 mmol), CuI (62 mg, 0,33 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (277 mg, 1,31 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (40 ml), lavada com NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (10 ml x 2), salmoura (10 ml x 3), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep (DCM/MeOH = 20/1) para resultar no composto do título (180 mg, 56%) como um sólido branco.

[01262]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s,

1H), 6,64 (s, 1H), 5,35 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,03-3,80 (m, 6H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,42-3,38 (m, 2H), 2,17-1,95 (m, 8H).

[01263]LC-MS [Phenomenex Kinetex 5  $\mu$ m EVO C<sub>18</sub>, 50 x 4,6 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,953 min; MS Calcd.:494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

Separação quiral de racematos:

[01264]Método: Coluna: OZ-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. x 15 cm L; Injeção: 2  $\mu$ l; Fase móvel: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C; Solução de amostra em EtOH

E106

[01265]35 mg, 35% de rendimento

[01266]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,67 (br, 0,75H), 5,35 (br, 0,69H), 4,74 (s, 1H), 3,99~3,96 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85~3,82 (m, 1H), 3,74~3,69 (m, 1H), 3,54~3,50 (m, 2H), 3,21~1,95 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,33~1,83 (m, 10H).

[01267]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min], Rt = 3,57 min; MS Calcd: 494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

[01268]HPLC Quiral: Rt: 6,604 min, ee: 100%

E107

[01269]30 mg, 30% de rendimento

[01270]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,67 (br, 0,77H), 5,35 (br, 0,57H), 4,74 (s, 1H), 4,02~3,96 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85~3,82 (m, 1H), 3,74~3,69 (m, 1H), 3,54~3,43 (m, 2H), 3,21~1,95 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,33~1,85 (m, 10H).

[01271]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN

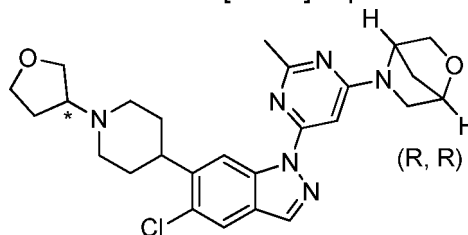
(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]:

Rt = 3,58 min; MS Calcd: 494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

[01272]HPLC Quiral: Rt: 8,036 min, ee: 98.1%

Exemplos 108 e 109

(1R, 4R)- 5-(6-(5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01273]Uma mistura de 5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (200mg, 0,66 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (229 mg, 0,72 mmol), CuI (125 mg, 0,66 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (280 mg, 1,32 mmol) e N,N'-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (187 mg, 1,32 mmol) em tolueno (3 ml) foi agitada a 100 °C por 3 horas. A mistura foi adicionada a EtOAc (80 ml), lavada com NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (10%, 30 x 3 ml). As fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH = 15:1) para resultar no composto de mistura (80 mg, 24%) como óleo incolor.

[01274]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%)]: Rt = 2,491 min, MS Calcd.: 494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

[01275]A mistura (80 mg, 0,16 mmol) foi separada por HPLC quiral para proporcionar o isômero 1 (9 mg, 11%) e o isômero 2 (30 mg, 37%).

[01276]HPLC prep quiral: coluna: Superchiral S-OD, 2 cm de I.D. x 25 cm de comprimento, 5 µm; Fase: CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA=70/30/0,05; 3,0 ml/min, 254 nm.

Exemplo 108

[01277]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s,

1H), 6,65 (br 1H), 5,33 (br 1H), 4,75 (s, 1H), 4,02-3,85 (m, 5H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,52 (br 2H), 3,21-2,96 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,16-1,76 (m, 8H).

[01278]HPLC quiral [coluna: Superchiral S-OD, 2 cm de I.D. x 25 cm de comprimento, 5  $\mu$ m; fase móvel: CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA=70/30/0,05; taxa de fluxo: 3,0 ml/min ; 254 nm; T: 35 °C]: Rt = 4,873 min.

[01279]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%)]: Rt = 3,961 min, MS Calcd.: 494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 109

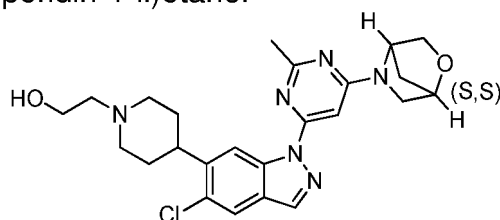
[01280]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,65 (br 1H), 5,33 (br 1H), 4,75 (s, 1H), 4,15-3,81 (m, 5H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,52 (br 2H), 3,25-2,93 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 8H).

[01281]HPLC quiral [coluna: Superchiral S-OD, 2 cm de I.D. x 25 cm de comprimento, 5  $\mu$ m; fase móvel: CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA=70/30/0,05; taxa de fluxo: 3,0 ml/min ; 254 nm; T: 35 °C]: Rt = 5,001 min.

[01282]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%)]: Rt = 3,949 min, MS Calcd.: 494, MS Encontrada: 495 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 110

(1S,4S)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etanol



[01283]A uma solução de (1S,4S)-etil 2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato (165 mg, 0,32 mmol) em THF seco (4 ml) adicionou-se LiAlH<sub>4</sub> (0,67 ml,

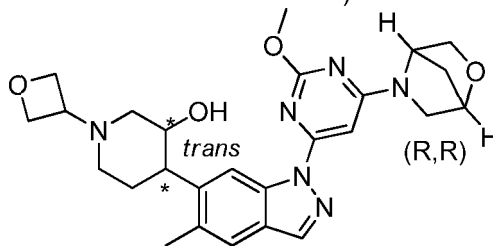
1,60 mmol, 2,4 M em THF) a 0 °C. Após agitação por 1 hora a 0 °C, a mistura de reação foi diluída com THF (60 ml), e arrefecida bruscamente com H<sub>2</sub>O (0,1 ml) seguido de 15% NaOH *aq.* (0,1 ml), H<sub>2</sub>O (0,3 ml). MgSO<sub>4</sub> foi adicionado à mistura e agitado por 30 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC prep (watersgilson-1 X-bridge C<sub>18</sub> 5 µm 19 x 150 mm 25 a 70% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: ACN, UV: 254 nm, Taxa de fluxo: 15 ml/min, GT: 12 min) para resultar no composto do título (45 mg, 30%) como um óleo incolor.

[01284]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,30 (br 1H), 4,75 (s, 1H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 3H), 2,64-2,62 (m, 5H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 2H).

[01285]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5 µm EVO, C18; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,01% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,147 min, MS Calcd.: 468, MS Encontrada: 469 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 111 e 112

3-trans-(1R,4R)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-ol (Único isômero 1 conhecido, único isômero 2 conhecido)



[01286]A uma mistura agitada de 3-trans-(1R,4R)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (180 mg, 0,41 mmol), oxetan-3-ona (119 mg, 1,65 mmol) em MeOH/DCM (2 ml/5 ml) adicionou-se solução de AcOH (2 gotas, de 1 gota de HOAc em 1 ml de DCM) e NaBH<sub>3</sub>CN (52 mg, 0,82 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (30 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub>

aquoso (10 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada. O resíduo foi purificado por TLC Prep (DCM/MeOH = 20/1) para resultar no composto de mistura (58 mg, 29%) como um sólido branco.

[01287]LCMS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 30 mm 5  $\mu\text{m}$ ; Dikwa Diamonsil plus; fase móvel: B (ACN): A1 (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  + 5% de ACN); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t = 1,993$  min; MS Calcd.: 492, MS Encontrada: 493  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01288]A mistura (55 mg) foi separada por HPLC prep quiral para resultar no isômero 1 (17 mg, 31%) como um sólido branco e no isômero 2 (16 mg, 29%) como um sólido branco.

HPLC prep quiral:

[01289]coluna: Superchiral S-AD; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel:  $\text{CO}_2/\text{IPA}/\text{DEA}=60/40/0,05$ ; taxa de fluxo: 30 ml/min, 254 nm, T: 35  $^\circ\text{C}$ .

Exemplo 111

[01290]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,41 (b rs, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,70~4,63 (m, 5H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,93~3,80 (m, 2H), 3,66~3,36 (m, 3H), 3,10~3,07 (m, 1H), 2,92~2,79 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,04~1,68 (m, 7H).

[01291]Chiral HPL [coluna: Superchiral S-AD; 0,46 cm de I.D. x 15 cm L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel:  $\text{CO}_2/\text{IPA}/\text{DEA}=60/40/0,05$ ; taxa de fluxo: 3 ml/min, 254 nm, T: 35  $^\circ\text{C}$ ]:  $R_t = 4,809$  min.

[01292]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t = 3,259$  min; MS Calcd.: 492, MS Encontrada: 493  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Exemplo 112

[01293]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,51 (b rs, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,74~4,62 (m, 5H), 4,16-4,06 (m, 4H), 3,94~3,88

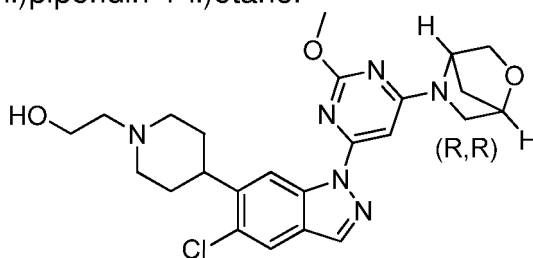
(m, 2H), 3,64~3,45 (m, 3H), 3,11~3,08 (m, 1H), 2,92~2,80 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,00~1,88 (m, 5H), 1,81~1,71 (m, 2H).

[01294]HPLC quiral [coluna: Superchiral S-AD; 0,46 cm de I.D. x 15 cm de L, 5  $\mu$ m; fase móvel: CO<sub>2</sub>/IPA/DEA=60/40/0,05; taxa de fluxo: 3 ml/min, 254 nm, T: 35 °C]: Rt = 5,179 min.

[01295]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,285 min; MS Calcd.:492, MS Encontrada: 493 [M + H]<sup>+</sup>.

### Exemplo 113

(1R,4R)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etanol



[01296]A uma solução de (1R,4R)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (43 mg, 0,08 mmol) em THF (3 ml) adicionou-se LiAlH<sub>4</sub> (0,17 ml, 0,41 mmol, 2,4 M em THF) a 0 °C. Após agitação por 1 hora a 0 °C, a reação foi bruscamente arrefecida com H<sub>2</sub>O (4 gotas) seguido de 15% NaOH de aq. (4 gotas), H<sub>2</sub>O (12 gotas). A mistura foi diluída com EtOAc e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A mistura foi agitada por 1 hora e filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC prep (Kinete EVO C18 SN H16-100024 phenomenex; waters-2 Kinete EVO C<sub>18</sub> 5  $\mu$ m 21,2 x 150 mm 20 a 70% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: CAN, UV: 254 nm, Taxa de fluxo 15 ml/min, 15min-GT 10 min) para resultar no composto do título (22 mg, 56%) como um sólido branco.

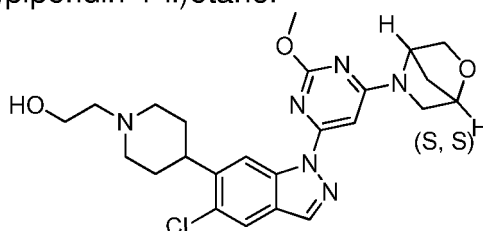
[01297]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,69-3,47

(m, 4H), 3,20-3,09 (m, 3H), 2,63 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 2,32 (t,  $J = 12$  Hz, 2H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,80 (q,  $J = 12$  Hz, 2H).

[01298]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5  $\mu$ m EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,1% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 2,819 min, MS Calcd.: 484, MS Encontrada: 485 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 114

(1S,4S)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etanol



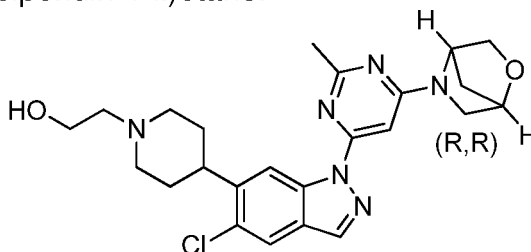
[01299]A uma solução de (1S,4S)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-cloro-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato de etila (181 mg, 0,34 mmol) em THF (5 ml) adicionou-se LiAlH<sub>4</sub> (0,72 ml, 1,72 mmol, 2,4 M em THF) a 0 °C. Após agitação por 1 hora a 0 °C, A reação foi bruscamente arrefecida com H<sub>2</sub>O (2 ml) seguido de 2 M de NaOH aq. (2 ml), H<sub>2</sub>O (6 ml) e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (300 mg). A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (DCM/MeOH = 40/1) para resultar no composto do título (97 mg, 59%) como um sólido branco.

[01300]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,54 (br 1H), 5,26 (br 1H), 4,74 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,90 (dd,  $J = 10,4, 8,0$  Hz, 2H), 3,83-3,71 (m, 5H), 3,43 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,42-3,21 (m, 1H), 2,84 (t,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 2,55 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,01-2,01 (m, 6H).

[01301]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5  $\mu$ m EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,1% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 2,928 min, MS Calcd.: 484, MS Encontrada: 485 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 115

(1R,4R)-2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-metilpirimidin-4-yl)-5-cloro-1H-indazol-6-yl)piperidin-1-yl)etanol



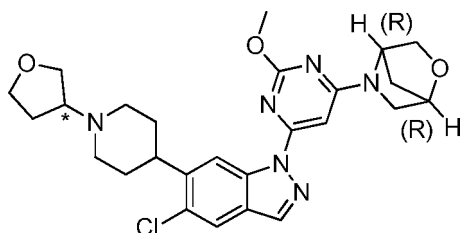
[01302]A uma solução de (1R,4R)-etil 2-(4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-metilpirimidin-4-yl)-5-cloro-1H-indazol-6-yl)piperidin-1-yl)acetato (188 mg, 0,37 mmol) em THF (5 ml) adicionou-se LiAlH<sub>4</sub> (0,77 ml, 1,84 mmol, 2,4 M em THF) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 hora. A mistura foi arrefecida bruscamente com H<sub>2</sub>O (8 gotas) seguido de 15% de NaOH *aq.* (8 gotas), H<sub>2</sub>O (24 gotas). A mistura foi diluída com EtOAc e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A mistura foi agitada por 1 hora e filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado, triturado com MeOH (3 ml) e filtrado. A torta de filtro foi seca para resultar no composto do título (110 mg, 63%) como um sólido branco.

[01303]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,68 (br 1H), 5,34-5,29 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,69-3,43 (m, 4H), 3,17-3,10 (m, 3H), 2,64-2,59 (m, 5H), 2,31 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,92-1,79 (m, 2H).

[01304]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5 µm EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,1% de TFA); gradiente (B%) em 6 min. Rt = 2,286 min, MS Calcd.: 468, MS Encontrada: 469 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 116 e 117

(1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-indazol-1-yl)-2-metoxipirimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (Único isômero desconhecido 1 e Único isômero desconhecido 2)



[01305]A uma solução de 5-cloro-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (200 mg, 0,65 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (240 mg, 0,72 mmol), CuI (125 mg, 0,65 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (278 mg, 1,3 mmol) e N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (186 mg, 1,3 mmol) em tolueno (3 ml) e DMSO (1 ml) foi agitada a 100 °C por 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (5 ml x 2), lavada com salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por TLC prep (DCM/MeOH = 10/1) para resultar no composto de mistura (62 mg, 18%) como um sólido branco.

[01306]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 2.1 x 50 mm; Waters ACQUITY UPLC BEH ; fase móvel: B (ACN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc + 5% de ACN); taxa de fluxo: 0,5 ml/min; gradiente (B%) em 3 min]: Rt = 1,91 min; MS Calcd.:510, MS Encontrada: 511 [M + H]<sup>+</sup>.

[01307]A mistura (62 mg, 0,12 mmol) foi separada por HPLC quiral para proporcionar o isômero 1 (28 mg, 45%) e o isômero 2 (28 mg, 45%).

[01308]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak ID; 5 µm 20 x 150 mm; Fase: CO<sub>2</sub>:EtOH= 50:50; 9 ml/min, 254 nm

E116 (único isômero 1 desconhecido)

[01309]HPLC quiral [coluna: chiral pak IE, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvel: Hex:IPA = 50:50; taxa de fluxo: 1 ml/min ; 230 nm; T: 30 °C]: Rt = 12,925 min.

[01310]O isômero 1 (28 mg, 45%) foi purificado por HPLC prep (x-bridge C<sub>18</sub>, 5 µm, 21,2 x 150 mm, 50 a 80% de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), taxa de fluxo: 15 ml/min, GT7,5 min) para resultar no isômero 1 (9 mg, 14%) como um óleo amarelo.

[01311]NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99-3,67 (m, 7H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,23-

3,17 (m, 3H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 4H), 1,93-1,78 (m, 3H).

[01312]HPLC quiral [coluna: chiral pak IE, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvel: Hex:IPA = 50:50; taxa de fluxo: 1 ml/min ; 230 nm; T: 30 °C]: Rt =12,995 min.

[01313]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,554 min, MS Calcd.: 510, MS Encontrada: 511 [M + H]<sup>+</sup>.

E117 (único isômero 2 desconhecido)

[01314]HPLC quiral [coluna: chiral pak IE, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvel: Hex:IPA = 50:50; taxa de fluxo: 1 ml/min; 230 nm; T: 30 °C]: Rt =16,121 min.

[01315]O isômero 2 (28 mg, 45%) foi purificado por HPLC prep (x-bridge C<sub>18</sub>, 5 µm, 19 x 150 mm, 40 a 75% de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), taxa de fluxo: 15 ml/min, GT12 min) isômero 2 (10 mg, 16%) como um óleo amarelo.

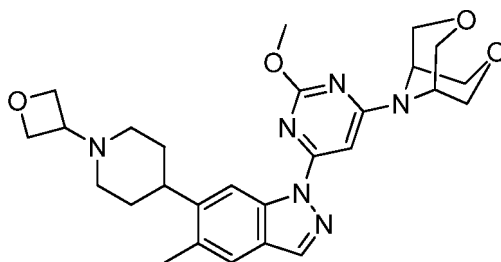
[01316]NMR de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99-3,67 (m, 7H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 3H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 4H), 1,93-1,78 (m, 3H).

[01317]HPLC quiral [coluna: chiral pak IE, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvel: Hex:IPA = 50:50; taxa de fluxo: 1 ml/min; 230 nm; T: 30 °C]: Rt = 15,944 min.

[01318]LCMS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,071 min; MS Calcd.:510, MS Encontrada: 511 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplo 118

9-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano



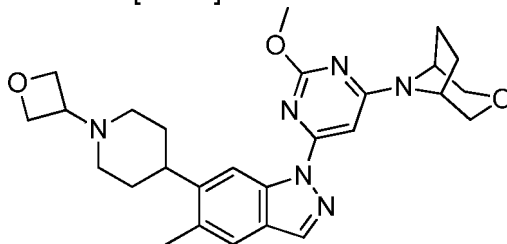
[01319]A uma mistura de 9-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (32 mg, 0,07 mmol), oxetan-3-ona (26 mg, 0,35 mmol), Na(CN)BH<sub>3</sub> (9 mg, 0,14 mmol) em DCM (2 ml), adicionou-se catalisador de AcOH. Após agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro, a mistura foi concentrada. O produto bruto foi purificado por HPLC prep (x-bridge C<sub>18</sub>, 5 µm, 19 x 150 mm, 15 a 80% de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), taxa de fluxo: 15 ml/min, GT 7 min.) para resultar no composto (8 mg, 22%) como sólido branco.

[01320]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,82 (br 1H), 4,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 4,16 (s, 3H), 4,15-4,13 (m, 4H), 4,00-3,95 (m, 4H), 3,82 (br 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 2,93 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,95-1,88 (m, 4H).

[01321]LC-MS: Phenomenex Kinetex 5 µm EVO C<sub>18</sub>, 50 x 4,6 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 4,217 min; MS Calcd.: 506, MS Encontrada: 507 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 119

8-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano



[01322]A uma solução de 8-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (230 mg, 0,53 mmol), oxetan-3-ona

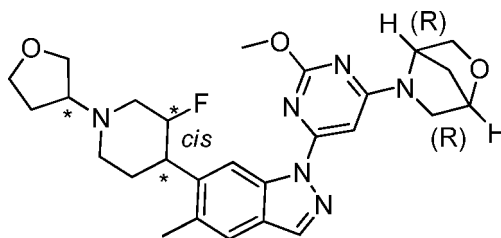
(191 mg, 2.65 mmol) e  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (67 mg, 1.06 mmol) em DCM (10 ml) adicionou-se AcOH (1 gota). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em 50 ml de EtOAc, lavado com 25 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada. Purificação por HPLC prep: (Kinete EVO  $\text{C}_{18}$  SN H16-100024 phenomenex; gilson-2 Kinete EVO  $\text{C}_{18}$  5  $\mu\text{m}$  21,2 x 150 mm 45 a 95% B, A:  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: ACN, UV: 214 nm, taxa de fluxo 20 ml/min, GT 12 min) para resultar no composto do título (50 mg, 19%) como um óleo amarelo.

[01323]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,70 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,56 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,85 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 4H), 1,97-1,86 (m, 4H).

[01324]LC-MS [Phenomenex Kinetex 5  $\mu\text{m}$  EVO  $\text{C}_{18}$ , 50 x 4,6 mm; fase móvel: B (ACN): A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min]:  $R_t = 4,309$  min; MS Calcd.: 490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Exemplos 120 e 121

cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1) (Único isômero desconhecido 1,  $R_t = 2,246$  min; Único isômero desconhecido 2,  $R_t = 3,058$  min)



[01325]A uma suspensão de cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 1, 100 mg, 0,33 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (120 mg, 0,36 mmol), CuI (63

mg, 0,33 mmol) e  $K_3PO_4$  (140 mg, 0,66 mmol) em tolueno (10 ml) e THF (2 ml) adicionou-se  $N_1,N_2$ -dimetiletano-1,2-diamina (58 mg, 0,66 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada com  $N_2$  três vezes. A mistura foi aquecida a 80 °C por 2 h sob  $N_2$ . EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com  $NH_4Cl$  sat. (20 ml) e salmoura (20 ml), seca com  $Na_2SO_4$  anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC prep ( $CH_2Cl_2$  : EtOAc=1:1) para resultar no produto (145 mg, rendimento: 86%) como um sólido branco.

[01326]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]:  $R_t$  = 1,13 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509  $[M + H]^+$ .

[01327]O composto cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de pico 1, 140 mg, 0,28 mmol) foi purificado por HPLC prep quiral (AD-H, 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L, Fase móvel:  $CO_2$ :EtOH (0,1% de DEA) = 60:40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C) para resultar no produto de mistura como dois sólidos brancos.

E120 (de Pico 1) ( Único isômero desconhecido 1,  $R_t$  = 2,246 min)

[01328](64 mg, rendimento: 46%).

[01329]RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,5H), 5,26 (br, 0,5 H), 4,91~4,74 (m, 1H), 4,74(s, 1H), 4,13(s, 3H), 3,99~3,72 (m, 6H), 3,56~3,46 (m, 2H), 3,25~3,02 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,32~2,06 (m, 3H), 1,96~1,86 (m, 6H).

[01330]RMN de  $^{19}F$  (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  -183,33.

[01331]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]:  $R_t$  = 3,78 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509  $[M + H]^+$ .

[01332]HPLC Quiral [AD-H 4,6 × 250 mm, 5  $\mu m$  (Daicel) (CA-HPLC-023),

Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35 °C]: Rt: 2,246 min, ee: 100%

E121 (de Pico 1) (Único isômero desconhecido 2, Rt = 3,058 min)

[01333](69 mg, rendimento: 49%)

[01334]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,54 (br, 0,5H), 5,25 (br, 0,5 H), 4,92~4,86 (m, 0,5H), 4,80~4,74 (m, 0,5H), 4,74(s, 1H), 4,12(s, 3H), 4,02~3,96 (m, 1H), 3,93~3,88 (m, 3H), 3,85~3,78 (m, 1H), 3,71~3,66 (m, 1H), 3,55~3,42 (m, 3H), 3,19~3,05(m, 2H), 2,83 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,29~2,19 (m, 2H), 2,14~2,05 (m, 1H), 2,00~1,76 (m, 6H).

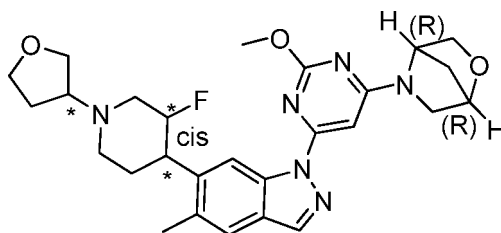
[01335]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,22.

[01336]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,25 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01337]HPLC Quiral [AD-H 4,6  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH(0,2%DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35 °C]: Rt: 3,058 min, ee: 99,80%

Exemplos 122 e 123

Cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 1,563 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 2,418 min)



[01338]A mistura of cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (100 mg, 0,33 mmol) e (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (110 mg, 0,33 mmol), CuI (30 mg),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (212 mg,

1,0 mmol) em tolueno (20 ml) foi desgaseificada antes de N,N'-dimetiletilenodiamina (30 mg) ser adicionado. A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 1 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com EtOAc/PE = 1/3 para resultar em um produto bruto como um sólido branco que foi adicionalmente purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/2) para resultar no produto desejado como um sólido branco (80 mg, rendimento: 48%).

[01339]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: pureza 98%, Rt = 1,22 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509 [M + H]<sup>+</sup>.

[01340]A mistura (80 mg) foi purificada por HPLC prep (Método: Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L; Injeção: 2 µl; Fase móvel: CO<sub>2</sub>:IPA (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C; A solução de amostra em EtOH) resultou em dois sólidos brancos:

#### Exemplo 122

[01341]Sólido branco (Rt = 1,563 min, 20,7 mg, 26% de rendimento)

[01342]RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,87H), 5,26 (br, 0,68H), 4,91~4,77 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 ~ 3,98 (m, 1H), 3,94~3,89 (m, 3H), 3,83~3,80 (m, 1H), 3,71~3,66 (m, 1H), 3,55~3,42 (m, 3H), 3,18~3,14 (m, 2H), 2,83~2,80 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27~2,23 (m, 2H), 2,14~2,07 (m, 1H), 1,99~1,74 (m, 5H).

[01343]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -183,22 (s, 1F),

[01344]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,27 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509 [M + H]<sup>+</sup>.

[01345]HPLC Quiral: Rt: 1,563 min, ee de 100%;

#### Exemplo 123

[01346]Sólido branco (Rt = 2,418 min, 23.0 mg, 29%rendimento de)

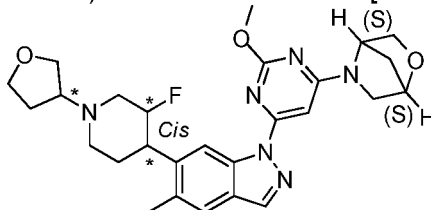
[01347]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,97H), 5,26 (br, 0,67H), 4,89~4,74 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,00~3,46 (m, 9H), 3,25~3,01 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,31~1,74 (m, 6H).

[01348]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -183,33 (s, 1F), LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Pureza: 100% a 254 nm; Rt = 1,27 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01349]HPLC Quiral: Rt: 2,418 min, ee 99,3%;

Exemplos 124 e 125

(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1)



[01350]A mistura of Cis-4-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)morfolina (de Pico 1, 100 mg, 0,33mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (117 mg, 0,36 mmol), CuI (63 mg, 0,33 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (140 mg, 0,66 mmol) em tolueno/THF (8 ml/3 ml) foi desgaseificada antes de DMEDA (38 mg, 0,43 mmol) ser adicionado. A mistura resultante foi desgaseificada com  $\text{N}_2$  três vezes. A reação foi, então agitada a 80 °C por 2 horas. EtOAc (60 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (20 ml) e salmoura (20 ml). A solução orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (PE:EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =1:1:1) para resultar no produto como um sólido branco (140mg, rendimento: 87%).

[01351]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) e 50% de

ACN (0,1% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) a 5% de água (0,1% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) e 95% de ACN (0,1% de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) em 2,0 min]: Rt = 1,29 min; MS Calcd.: 508, MS Encontrada: 509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01352]Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 1) (140 mg) foi purificado por HPLC prep quiral (AD-H, 0,46 cm de I.D.  $\times$  15 cm de L, Fase móvel:  $\text{CO}_2:\text{EtOH}$  (0,1% de  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) = 60:40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, 254 nm, Temperatura: 25 °C) para resultar no produto como dois sólidos brancos.

Exemplo 124 Pico 1: (34 mg, rendimento de 23%).

[01353]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,56 (br, 1H), 5,26 (br, 0,5H), 4,86~4,74 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (br, 1H), 3,91~3,90 (m, 3H), 3,89~3,80 (m, 1H), 3,72 (br, 1H), 3,55~3,50 (m, 2H), 3,23~3,00 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,31 (br, 1H), 2,21~2,20 (m, 1H), 1,99~1,83 (m, 6H).

[01354] $^{19}\text{F}$  RMN (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,3

[01355]LC-MS [fase móvel: 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 4,84 min; MS Calcd.: 508, MS Encontrada: 509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01356]HPLC Quiral: Rt: 10,349 min, ee: 100%

[01357]Método quiral: Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  15 cm de L. Injeção: 2  $\mu\text{l}$  Fase móvel: HEP : EtOH (0,1% de DEA) = 60 : 40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C, Rt: 10,349 min, ee: 100%

Exemplo 125

[01358]Pico 2: (30 mg, rendimento de 22%).

[01359]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,54 (br, 1H), 5,25 (br, 0,5H), 4,90~4,74 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,99~3,98 (m, 1H), 3,94~3,88 (m, 3H), 3,83~3,80 (m, 1H), 3,70~3,67 (m, 1H), 3,55~3,42 (m, 3H), 3,23~3,00 (m, 2H), 2,82~2,80 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,26~2,23 (m,

2H), 2,10~1,82 (m, 6H).

[01360]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,21 (s)

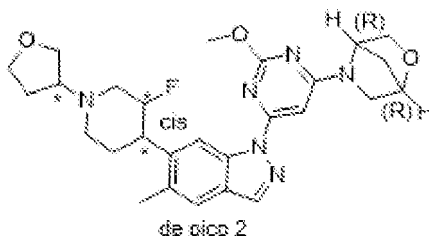
[01361]LC-MS [fase móvel: 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 4,81 min; MS Calcd.:508, MS Encontrada: 509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01362]HPLC Quiral: Rt: 15.150 min, ee: 100%

[01363]Método quiral: Coluna: Tamanho de coluna AD: 0,46 cm de I.D.  $\times$  15 cm de L. Injeção: 2  $\mu\text{l}$  Fase móvel: HEP : EtOH (0,1% de DEA) = 60 : 40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25  $^{\circ}\text{C}$ , Rt: 15.150 min, ee: 100%

Exemplos 126 e 127

Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 1,568 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 2,174 min)



[01364]A mistura de cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (100 mg, 0,33 mmol) e (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (110 mg, 0,33 mmol), CuI (30 mg),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (212 mg, 1,0 mmol) em tolueno (20 ml) foi desgaseificada antes de N,N'-dimetiletilenodiamina (30 mg) ser adicionado. A mistura de reação foi agitada a 90  $^{\circ}\text{C}$  por 1 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluído com EtOAc/PE = 1/3 para resultar em um produto bruto como um sólido branco que foi adicionalmente purificado por TLC prep (EtOAc/PE = 1/2) para resultar no produto de mistura como um sólido branco (75 mg, rendimento: 45%).

[01365]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: pureza 82%, Rt = 1,23 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509 [M + H]<sup>+</sup>.

[01366]A mistura cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (80 mg) foi purificada por HPLC prep quiral (Método: Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L; Injeção: 2 µl; Fase móvel: CO<sub>2</sub>:IPA (0,1% de NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C; Solução de amostra em EtOH) para proporcionar dois sólidos brancos:

#### Exemplo 126

[01367]Sólido branco (Rt = 1,568 min, 30,1 mg, 41% de rendimento)

[01368]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,80H), 5,26 (br, 0,47H), 4,91~4,77 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00~3,98 (m, 1H), 3,94~3,89 (m, 3H), 3,83~3,80 (m, 1H), 3,71~3,66 (m, 1H), 3,55~3,42 (m, 3H), 3,18~3,14 (m, 2H), 2,83~2,80 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27~2,23 (m, 2H), 2,14~2,07 (m, 1H), 1,99~1,74 (m, 5H).

[01369]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -183,21 (s, 1F),

[01370]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 4,97 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509 [M + H]<sup>+</sup>.

[01371]HPLC Quiral: Rt: 1,568 min, ee 100%;

#### Exemplo 127

[01372]Sólido branco (Rt = 2,174 min, 25,6 mg, 34% de rendimento)

[01373]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (br, 0,70H), 5,27 (br, 0,35H), 4,89~4,77 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,04~3,99 (m, 1H), 3,92~3,89 (m, 4H), 3,83~3,70 (m, 3H), 3,56~3,46 (m, 3H),

3,25~3,02 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,33~1,56 (m, 6H).

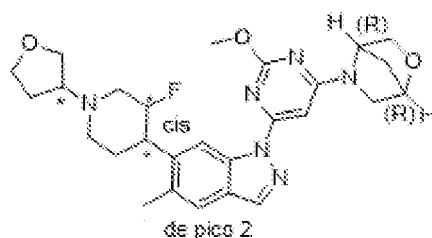
[01374]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -183,33 (s, 1F),

[01375]LC-MS [fase móvel: de 95% de água (0,1% de FA) e 5% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9,0 min]: Rt = 4,95 min; MS Calcd: 508, MS Encontrada: 509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01376]HPLC Quiral: Rt: 2.174 min, ee 100%;

Exemplos 128 e 129

cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de pico 1) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 7,568 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 8,695 min)



[01377]A uma suspensão de cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 1, 100 mg, 0,33 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano(115 mg, 0,36 mmol), CuI (63 mg, 0,33 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (140 mg, 0,66 mmol) em tolueno (10 ml) e THF (2 ml) adicionou-se  $\text{N}_1, \text{N}_2$ -dimetiletano-1,2-diamina (58 mg, 0,66 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada com  $\text{N}_2$  três vezes. A mistura foi aquecida a 80 °C por 2 h sob  $\text{N}_2$ . EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) e salmoura (20 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (Gilson 281, YMC-Actus Triart Prep C18-S 250 x 20 mm 10  $\mu\text{m}$ , Fase móvel: MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA): from15/85 to 95/5, Taxa de fluxo: 20 ml/min, 254 nm) para resultar no produto como um sólido branco (145 mg, rendimento: 89%).

[01378]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]:  
Rt = 1,13 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493 [M + H]<sup>+</sup>.

[01379]O composto cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de pico 1, 140 mg, 0,28 mmol) foi purificado por HPLC prep quiral (OZ-H, 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L, Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60:40, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C) para resultar no produto como dois sólidos brancos.

Exemplo 128 (de pico 1) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 7,568 min)  
(53 mg, rendimento: 38%)

[01380]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (br, 0,8H), 5,28 (br, 0,2 H), 4,98~4,90 (m, 0,5 H), 4,86~4,79 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,03~3,71 (m, 6H), 3,53~3,46 (m, 3H), 3,19~3,09 (m, 2H), 2,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,63(s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,31~2,21 (m, 2H), 2,13~2,09 (m, 1H), 1,98~1,86 (m, 5H).

[01381]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -183,16.

[01382]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]:  
pureza 100%, Rt = 3,26 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493 [M + H]<sup>+</sup>.

[01383]HPLC Quiral: OZ-H 4,6 × 250 mm, 5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023),  
Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35 °C, Rt: 7,568 min, ee: 100%

Exemplo 129 (de pico 1) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 8,695 min)  
(44 mg, rendimento: 31%).

[01384]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (br, 0,8H), 5,30 (br, 0,2 H), 4,96~4,91 (m, 0,5 H), 4,84~4,78 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,03~3,73 (m, 6H), 3,53~3,44 (m, 2H), 3,29~3,04 (m, 4H), 2,63(s, 3H),

2,48 (s, 3H), 2,36~2,28 (m, 1H), 2,25~2,19 (m, 1H), 2,11~2,06 (m, 1H), 1,98~1,81 (m, 5H).

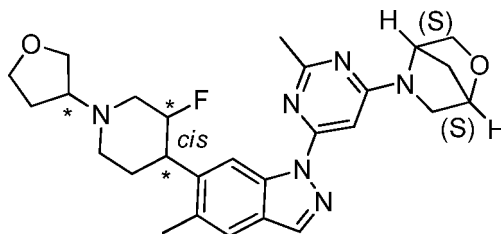
[01385]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,27.

[01386]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,25 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01387]HPLC Quiral [OZ-H 4,6 × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35 °C]: Rt: 8.695 min, ee: 99,78%

Exemplos 130 e 131

Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de pico 1) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 7,955 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 9,311 min)



[01388]A uma suspensão de cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol (de Pico 1, 100 mg, 0,33 mmol), (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (115 mg, 0,36 mmol), CuI (63 mg, 0,33 mmol) e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (140 mg, 0,66 mmol) em tolueno (10 ml) e THF (2 ml) adicionou-se  $\text{N}_1, \text{N}_2$ -dimetiletano-1,2-diamina (58 mg, 0,66 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada com  $\text{N}_2$  três vezes. A mistura foi aquecida a 80 °C por 2 h sob  $\text{N}_2$ . EtOAc (20 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (20 ml) e salmoura (20 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (Gilson 281, YMC-Actus Triart Prep C18-S 250 x 20 mm 10  $\mu\text{m}$ , Fase móvel: MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA): de 15/85 a 95/5, Taxa de fluxo: 20

ml/min, Comprimento de onda: 254 nm) para resultar no produto como um sólido branco (142 mg, rendimento: 87%).

[01389]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,13 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493[M + H]<sup>+</sup>.

[01390]O composto Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de pico 1) (de Pico 1, 140 mg, 0,28 mmol) foi purificado por HPLC prep quiral (OZ-H, 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L, Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)=60:40, Taxa de fluxo : 0,5 ml/min, Comprimento de onda : UV 254 nm, Temperatura: 25 °C) para resultar no produto como dois sólidos brancos.

E130 (Único isômero desconhecido 1, Rt = 7,955 min)

[01391](57 mg, rendimento: 41).

[01392]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (br, 0,8H), 5,25 (br, 0,2 H), 4,98~4,92 (m, 0,5 H), 4,85~4,80 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,03~3,71 (m, 6H), 3,53~3,42 (m, 3H), 3,19~3,09 (m, 2H), 2,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,63(s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,31~2,22 (m, 2H), 2,14~2,10 (m, 1H), 1,98~1,81 (m, 5H).

[01393]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -183,17.

[01394]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,30 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493 [M + H]<sup>+</sup>.

[01395]HPLC Quiral [OZ-H 4,6 × 250 mm, 5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35 °C]: Rt: 7,955 min, ee: 100%

E131 (Único isômero desconhecido 1, Rt = 9,311 min)

[01396](48 mg, rendimento: 34%).

[01397]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,67 (br, 0,8H), 5,29 (br, 0,2 H), 4,96~4,90 (m, 0,5 H), 4,84~4,77 (m, 0,5 H), 4,74 (s, 1H), 4,03~3,74 (m, 6H), 3,56~3,46 (m, 2H), 3,29~3,04 (m, 4H), 2,63(s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,36~2,29 (m, 1H), 2,25~2,19 (m, 1H), 2,13~2,06 (m, 1H), 1,98~1,86 (m, 5H).

[01398]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -183,28.

[01399]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de ACN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de ACN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,30 min; MS Calcd: 492.3, MS Encontrada: 493,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01400]HPLC Quiral [OZ-H 4,6  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$  (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase: Hexano/EtOH (0,2%DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]: Rt: 9,311 min, ee: 99,76%

Exemplos 132 a 154

[01401]As descrições D33, D36, D39, D42, D45, D48, D51, D54, D107, D179, D182, D184, D188, D191, D195, D198, D150, D151, D173, D206, D109 e D210 também são Exemplos, conforme indicado na tabela.

Exemplo	Descrição	Nome
132	D33	Cloridrato de cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano sal HCl (Cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (1R,4R)-5-(6-(6-(3-
133	D36	
134	D39	

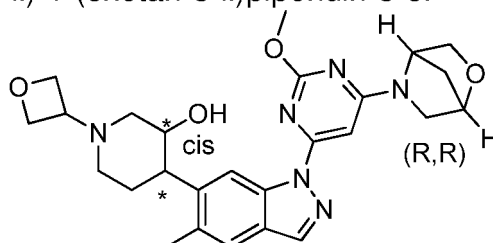
135	D42	fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano Cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-
136	D45	2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano Cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-
137	D48	2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano Cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-
138	D51	2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano Cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-
139	D54	2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano Cloridrato de cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-
140	D107	2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano Cloridrato de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano
141	D179	(1S,4S)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-
142	D182	azabicyclo[2.2.1]heptano 3-trans-(1R,4R)-4-(1-(6-(2-oxa-5-
143	D184	azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol
144	D188	(1R,4R)- 5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-

145	D191	1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano
146	D195	(1S,4S)- 5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano
147	D198	(1R,4R)-5-(6-(5-cloro-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano
148	D150	9-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano
149	D151	8-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano
150	D172	3-(6-(6-isopropoxi-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de metila
151	D173	Éster metílico do ácido 2-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico
152	D206	Éster metílico do ácido 3-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico
153	D209	Éster metílico do ácido 2-{2-Metil-6-[5-metil-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-indazol-1-il]-pirimidin-4-il}-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico
154	D210	2-(6-(5-cloro-6-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-

		<p>azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 1)</p> <p>2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 1)</p> <p>2-(6-(5-cloro-6-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)-1H-indazol-1-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de metila (isômero 2)</p>
--	--	---

## Exemplos 132 e 133

Cis-4-(1-(6-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-ol



[01402]A uma mistura agitada de Cis-4-(1-(6-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (200 mg, 0,46 mmol), oxetan-3-ona (160 mg, 2,23 mmol) em MeOH/DCM (1 ml/4 ml) adicionou-se AcOH (10 mg, 0,16 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (58 mg, 0,92 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, diluída com DCM (50 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso (30 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 40/1) para resultar no composto do título (80 mg, 35%) como um sólido branco.

[01403]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s,

1H), 6,54 (br, 1H), 5,23 (br, 1H), 4,74-4,63 (m, 5H), 4,18 (s, 3H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,70-3,53 (m, 3H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,68 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,78 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H).

HPLC prep quiral:

[01404]Método: coluna: Superchiral S-AD; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu$ m; fase móvel: CO<sub>2</sub>/IPA/DEA=60/40/0.05; taxa de fluxo: 30 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 35 °C.

Único isômero desconhecido 1 (E132)

[01405]O isômero foi adicionalmente purificado por cromatografia em coluna flash (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1, então DCM/MeOH = 30/1) para proporcionar o composto do título (18 mg, 24%) como um sólido branco.

[01406]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,54 (br, 1H), 5,26 (br, 1H), 4,74-4,63 (m, 5H), 4,18 (s, 3H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,69-3,44 (m, 3H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,27 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,78 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H).

[01407]HPLC Quiral [coluna: Superchiral S-AD; 0,46 cm de I.D. x 15 cm de L, 5  $\mu$ m; fase móvel: CO<sub>2</sub>/IPA/DEA = 60/40/0,05; taxa de fluxo: 3 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 35 °C]: Rt = 5,336 min.

[01408]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN), A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,536 min; MS Calcd.:492, MS Encontrada: 493 [M + H]<sup>+</sup>.

Único isômero desconhecido 2 (E133)

[01409]O isômero 2 foi adicionalmente purificado por cromatografia em coluna flash (Éter de petróleo/EtOAc = 1/1, então, DCM/MeOH = 30/1) para proporcionar o composto do título (19 mg, 25%) como um sólido branco.

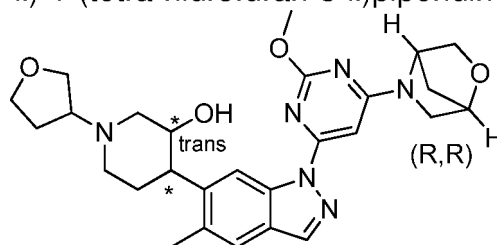
[01410]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,53 (br, 1H), 5,26 (br, 1H), 4,74-4,63 (m, 5H), 4,18 (s, 3H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,69-3,47 (m, 3H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,27 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,12 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 1H).

[01411]HPLC Quiral [coluna: Superchiral S-AD; 0,46 cm de I.D. x 15 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel:  $\text{CO}_2/\text{IPA}/\text{DEA} = 60/40/0,05$ ; taxa de fluxo: 3 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 35  $^\circ\text{C}$ ]:  $R_t = 5,652$  min.

[01412]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B ( $\text{MeCN}$ ), A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t = 3,492$  min; MS Calcd.: 492, MS Encontrada: 493  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Exemplos 134 e 135

trans-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-3-ol



[01413]A uma solução de 3-trans-(1R,4R)-4-(1-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (300 mg, 0,69 mmol), di-hidrofuran-3(2H)-ona (297 mg, 3,45 mmol) e catalisador  $\text{AcOH}$  (2 gotas) em  $\text{DCM}$  (10 ml) adicionou-se  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (87 mg, 1,38 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas, diluída com  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) e extraída com  $\text{DCM}$  (30 mlx 2). As partes orgânicas combinadas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica ( $\text{DCM}/\text{MeOH} = 10:1$ ) para resultar nos produtos do título (E134, 30 mg, 8%; E135, 50 mg, 14%) como um óleo amarelo.

Único isômero desconhecido 1 (E134)

[01414]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,75-6,55 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,97-3,70 (m, 6H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 5H), 2,29-1,93 (m, 8H).

[01415]LC-MS [Phenomenex Kinetex 5  $\mu\text{m}$  EVO  $\text{C}_{18}$ , 50 x 4,6 mm; fase móvel: B (MeCN): A (0,1% de FA); gradiente (B%) em 6 min.]:  $R_t$  = 3,013 min; MS Calcd.: 506, MS Encontrada: 507  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

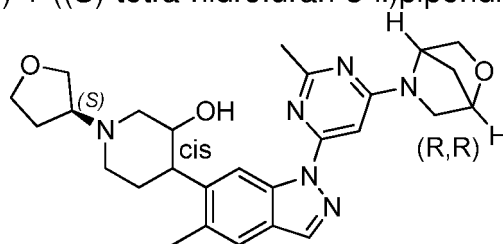
Único isômero desconhecido 2 (E135)

[01416]NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,74-6,51 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,99-3,67 (m, 7H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,22-1,82 (m, 8H).

[01417]LC-MS [Phenomenex Kinetex 5  $\mu\text{m}$  EVO  $\text{C}_{18}$ , 50 x 4,6 mm; fase móvel: B (MeCN): A (0,1% de FA); gradiente (B%) em 6 min.]:  $R_t$  = 3,037 min; MS Calcd.: 506, MS Encontrada: 507  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Exemplos 136 e 137

Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-3-ol



[01418]Uma mistura de Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (1,80 g, 4,29 mmol), (R)-tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato (2,13 g, 6,68 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,37 g, 17,1 mmol) em MeCN (30 ml) foi agitada a 100 °C por 40 horas em um tubo de vedação, então diluída com  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml), extraída com EtOAc (100 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e

concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 50/1) para resultar na mistura (800 mg, 38%) como um sólido amarelo claro.

[01419]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,33-5,22 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,02-3,73 (m, 7H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47-2,35 (m, 5H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,80-1,74 (m, 1H).

[01420]A mistura (300 mg) foi separada por HPLC prep quiral para resultar no isômero 1 (E136, 120 mg, 40%) como um sólido branco e no isômero 2 (E137, 105 mg, 35%) como um sólido branco.

HPLC prep quiral:

[01421]Método: coluna: Chiralpak IB; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel:  $\text{CO}_2/\text{EtOH}$  = 40/60; taxa de fluxo: 20 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30  $^\circ\text{C}$ .

Único isômero desconhecido 1 (E136)

[01422]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 5H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,51-2,31 (m, 6H), 2,12-2,07 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,79-1,64 (m, 1H).

[01423]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IB; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel: Hex/EtOH=40/60; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 30  $^\circ\text{C}$ ]:  $R_t$  = 6,430 min.

[01424]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t$  = 3,327 min; MS Calcd.: 490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Único isômero desconhecido 2 (E137)

[01425]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s,

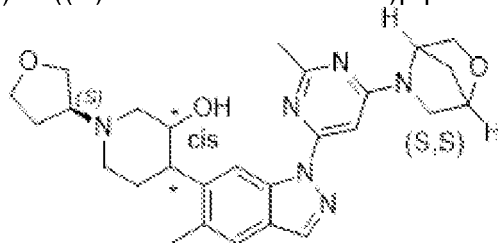
1H), 6,65 (br, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,03-3,76 (m, 7H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,54-2,41 (m, 5H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 3H), 1,81-1,77 (m, 1H).

[01426]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IB; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: Hex/EtOH=40/60; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 254 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 11,173 min.

[01427]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 2,437 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 138 e 139

Cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-3-ol



[01428]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E136 e E137 iniciando a partir de uma mistura de cis-4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol, (R)-tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em MeCN a 100 °C por 30 horas em um tubo vedado.

[01429]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,01-3,74 (m, 7H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,48-2,34 (m, 5H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 3H), 1,80-1,74 (m, 1H).

HPLC prep quiral:

[01430]Método: coluna: Chiralpak IB; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH = 50/50; taxa de fluxo: 20 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm,

Temperatura: 30 °C.

Único isômero desconhecido 1 (E138)

[01431]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,01-3,90 (m, 5H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,50-2,30 (m, 6H), 2,12-2,07 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 3H), 1,78-1,64 (m, 1H).

[01432]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IB; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel: Hex/EtOH=50/50; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]:  $R_t$  = 6,461 min.

[01433]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t$  = 3,337 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Único isômero desconhecido 2 (E139)

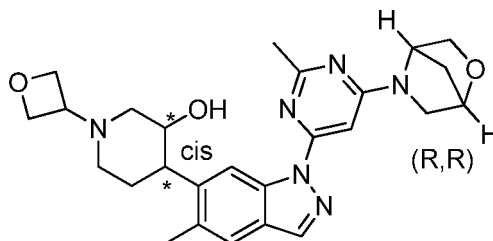
[01434]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,02-3,74 (m, 7H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,51-2,41 (m, 5H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 1H).

[01435]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IB; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel: Hex/EtOH=50/50; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]:  $R_t$  = 8,839 min.

[01436]LC-MS [coluna:  $\text{C}_{18}$ ; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]:  $R_t$  = 3,398 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Exemplo 140 e 141

Cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-ol



[01437]A uma mistura agitada de cis-4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-3-ol (300 mg, 0,71 mmol), oxetan-3-ona (129 mg, 1,79 mmol) e peneiras moleculares 4 Å (250 mg) em MeOH/DCM (3 ml/12 ml) a 0 °C adicionou-se AcOH (15 mg, 0,25 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (89 mg, 1,42 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, então, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 50/1) para resultar a mistura 100 mg, 30%) como um sólido branco.

[01438]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,77-4,68 (m, 5H), 4,01-3,86 (m, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,52-2,40 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H).

[01439]A mistura (48 mg, 0,1 mmol) foi separada por HPLC prep quiral para resultar no único isômero 1 desconhecido (18 mg, 37%) como um sólido branco e o único isômero 2 desconhecido (14 mg, 29%) como um sólido branco.

[01440]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak IB; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH = 60/40; taxa de fluxo: 15 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C.

Único isômero desconhecido 1 (E140)

[01441]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,91 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,60 (br, 1H), 5,31-5,19 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 5H), 3,92 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 3H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,19 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,05 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H).

[01442]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IB; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: Hex/EtOH=60/40; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 6,561 min.

[01443]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,402 min; MS Calcd.: 476, MS Encontrada: 477 [M + H]<sup>+</sup>.

Único isômero desconhecido 2 (E141)

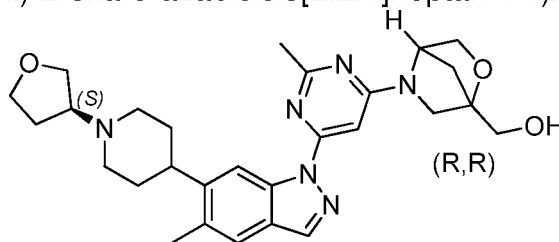
[01444]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,76-4,66 (m, 5H), 3,99 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,12 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H).

[01445]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IB; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: Hex/EtOH=60/40; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 10,158 min.

[01446]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,461 min; MS Calcd.: 476, MS Encontrada: 477 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 142

((1*R*,4*R*)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-((*S*)-tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



[01447]Uma mistura de ((1*R*,4*R*)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol (90 mg, 0,21 mmol), (*R*)-tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato (174 mg, 1,05 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116

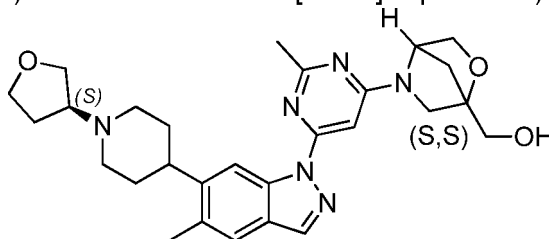
mg, 0,84 mmol) em MeCN (2 ml) foi agitada a 100 °C por 16 horas, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = de 30/1 a 20/1) para resultar no produto do título (45 mg). O produto foi repurificado por HPLC prep (watersgilson-1 X-bridge C18 5 µm 19 x 150 mm 25-70% B, A: H<sub>2</sub>O (0,1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: MeCN, UV: 254 nm, Taxa de fluxo: 15ml/min, GT: 12 min) para resultar no composto do título (22 mg, 21%) como um óleo amarelo.

[01448]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,67 (br, 1H), 5,31(br, 1H), 4,04-3,94 (m, 6H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,19 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 3H), 1,99-1,64 (m, 6H).

[01449]LCMS [coluna: Phenomenex Kinetex 5 µm EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN): A (0.01% de TFA); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 2,490 min, MS Calcd.:504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 143

((1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



[01450]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E142 iniciando a partir de uma mistura de ((1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol, (R)-tetra-hidrofuran-3-il metanossulfonato e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em MeCN a 100 °C por 20 horas.

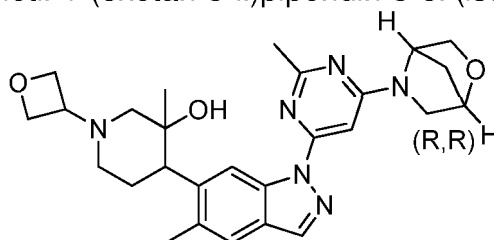
[01451]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,67 (br, 1H), 5,31(br, 1H), 4,04-3,93 (m, 6H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,56-3,42 (m,

2H), 3,29-2,84 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29-1,95 (m, 10H).

[01452]LCMS[ coluna: Phenomenex Kinetex 5  $\mu$ m EVO, C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN): A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min]: Rt = 3,270 min, MS Calcd.:504, MS Encontrada: 505 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 144, 145, 146 e 147

4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-ol (isômeros 1 a 4)



[01453]Uma mistura de 4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-metilpiperidin-3-ol (320 mg, 0,74 mmol), oxetan-3-ona (266 mg, 3,70 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (233 mg, 3,70 mmol) e AcOH (catalisador) em DCM (10 ml) e MeOH (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, então, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 40/1) para resultar no produto bruto (360 mg). O produto bruto foi repurificado por TLC prep DCM/MeOH = 30/1 para resultar no produto de mistura (150 mg, 41%) como um sólido amarelo.

[01454]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,26-8,91 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74-4,67 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 3,66-3,52 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 4H), 2,55-2,43 (m, 4H), 2,21-1,98 (m, 7H), 1,39 (s, 1H), 0,99 (s, 2H).

[01455]A mistura (146 mg) foi separada por HPLC prep quiral para resultar no isômero A (27 mg, 18%) como um sólido branco e isômero B (75 mg, 51%) como um sólido amarelo.

[01456]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak ID; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu$ m; fase móvel: CO<sub>2</sub>-EtOH-NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O-60-40-0,2; taxa de fluxo: 20 ml/min,

Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C.

#### Isômero A

[01457]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak ID; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: Hex-EtOH-DEA-60-40-0,2; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 8,064 min e 8.887 min.

[01458]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 1,944 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Isômero B

[01459]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak ID; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: Hex-EtOH-DEA-60-40-0,2; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 12,325 min.

[01460]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 4 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 2,072 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

[01461]O Isômero A (27 mg) foi separado por HPLC prep quiral para resultar no único isômero desconhecido 1 (7 mg, 25%) como um sólido branco e no único isômero desconhecido 2 (2.7 mg, 10%) como um sólido branco.

[01462]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak IG; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: CO<sub>2</sub>-EtOH-NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O-65-35-0,2; taxa de fluxo: 20 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C.

#### Único isômero desconhecido 1 (E144)

[01463]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74-4,63 (m, 5H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,64-3,48 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 3H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,39 (s, 3H).

[01464]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IG; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5

$\mu\text{m}$ ; fase móvel: Hex-EtOH-DEA-65-35-0,2; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 13.632 min.

[01465]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,469 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

Único isômero desconhecido 2 (E145)

[01466]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74-4,63 (m, 5H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 3H), 2,01-1,87 (m, 3H), 1,39 (s, 3H).

[01467]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IG; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel: Hex-EtOH-DEA-65-35-0,2; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 17,359 min.

[01468]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,526 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

[01469]O isômero B (75 mg) foi separado por HPLC prep quiral para resultar no único isômero desconhecido 3 (28 mg, 37%) como um sólido branco e único isômero desconhecido 4 (31 mg, 41%) como um sólido branco.

[01470]HPLC prep quiral: coluna: Chiralpak IG; 2 cm de I.D. x 25 cm de L, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvel: CO<sub>2</sub>-EtOH-NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O-40-60-0,2; taxa de fluxo: 20 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C

Único isômero desconhecido 3 (E146)

[01471]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,75-4,66 (m, 5H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,77-1,73 (m, 1H), 0,99 (s, 3H).

[01472]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IG; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: Hex-EtOH-DEA-65-35-0,2; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 13,111 min.

[01473]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,873 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

Único isômero desconhecido 4 (E147)

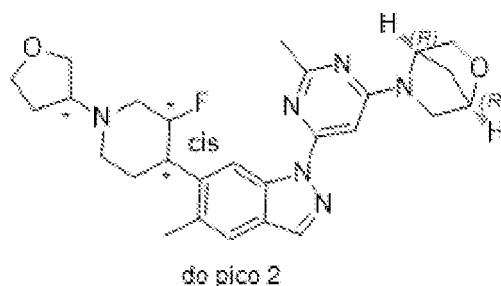
[01474]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,26 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,75-4,66 (m, 5H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 1H), 0,99 (s, 3H).

[01475]HPLC Quiral [coluna: Chiralpak IG; 0,46 cm de I.D. x 25 cm de L, 5 µm; fase móvel: Hex-EtOH-DEA-65-35-0,2; taxa de fluxo: 1 ml/min, Comprimento de onda: 230 nm, Temperatura: 30 °C]: Rt = 16,941 min.

[01476]LC-MS [coluna: C<sub>18</sub>; tamanho de coluna: 4,6 x 50 mm; fase móvel: B (MeCN) A (0,02% de NH<sub>4</sub>OAc); gradiente (B%) em 6 min-05-95-POS; taxa de fluxo: 1,5 ml/min]: Rt = 3,730 min; MS Calcd.:490, MS Encontrada: 491 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplos 148 e 149

Cis-(1R,4R)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 2,232 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 3,429 min)



[01477]A uma mistura de 6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-

metil-1H-indazol (100 mg, 0,33 mmol), (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (105 mg, 0,33 mmol), CuI (63 mg, 0,33 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (140 mg, 0,66 mmol) em tolueno (10 ml) adicionou-se *N,N'*-dimetiletilenodiamina (58 mg, 0,66 mmol). A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 2 h, despejada em água (50 ml) e extraída com EtOAc (50 ml x 2). A solução orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por SGC (de PE a EtOAc/PE = 10:1) para proporcionar the chiral mistura como um sólido branco (120 mg, rendimento: 74%).

[01478]A mistura quiral (120 mg) foi separada por HPLC prep (Método: Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. x 15 cm de L; Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C; A solução de amostra em EtOH) resultou em dois sólidos brancos:

Único isômero desconhecido 1 (pico 1, E148)

[01479]Sólido branco (Rt = 2,232 min, 18 mg, 11% de rendimento)

[01480]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,26 (br, 0,45H), 4,96~4,79 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 4,00~3,99 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94~3,85 (m, 1H), 3,75~3,71 (m, 1H), 3,53~3,47 (m, 3H), 3,17~3,07 (m, 2H), 2,87~2,84 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,28~2,24 (m, 2H), 2,11~2,00 (m, 1H), 1,98~1,89 (m, 5H).

[01481]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183,18 (s, 1F),

[01482]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 5% de MeCN (0,1% de FA) to 20% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,946 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01483]HPLC Quiral [Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. x 15 cm de L; Fase móvel: Hex:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C]: Rt = 2,232 min, ee

100%;

Único isômero desconhecido 2 (pico 2, E149)

[01484]Sólido branco (Rt = 3,429 min, 17 mg, 11% de rendimento)

[01485]RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,67 (br, 1H), 5,26 (br, 0,50H), 4,96~4,81 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 4,00~3,99 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93~3,78 (m, 2H), 3,54~3,53 (m, 2H), 3,33~3,23 (m, 2H), 3,12~3,08 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,36~2,34 (m, 1H), 2,25~2,13 (m, 1H), 2,11~2,00 (m, 1H), 1,98~1,89 (m, 5H).

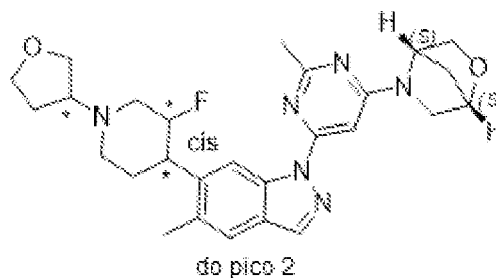
[01486]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183,36 (s, 1F),  $\delta$  75,49 (s, 1F), sal de TFA

[01487]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 5% de MeCN (0,1% de FA) a 20% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,932 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01488]HPLC Quiral [Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D.  $\times$  15 cm de L; Fase móvel: Hex:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25  $^\circ\text{C}$ ]: Rt = 3,429 min, ee 100%;

Exemplos 150 e 151

Cis-(1S,4S)-5-(6-(6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (de Pico 2) (Único isômero desconhecido 1, Rt = 5,203 min; Único isômero desconhecido 2, Rt = 5,841 min)



[01489]O composto do título foi preparado por um procedimento similar

àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma mistura de cis-6-(3-fluoro-1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-1H-indazol, (1S,4S)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo-[2.2.1]heptano, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno e *N,N'*-dimetiletilenodiamina a 90 °C por 2 h.

#### HPLC Prep

[01490]Método: Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L; Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C; Solução de amostra em EtOH.

Único isômero desconhecido 1 (pico 1, E150)

[01491]Sólido branco (Rt = 5,203 min, 18 mg, 11% de rendimento)

[01492]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,67 (br, 1H), 5,26 (br, 0,45H), 4,95~4,82 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 4,00~3,99 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94~3,85 (m, 1H), 3,75~3,71 (m, 1H), 3,54~3,46 (m, 3H), 3,19~3,07 (m, 2H), 2,87~2,84 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,28~2,24 (m, 2H), 2,11~2,00 (m, 1H), 1,98~1,89 (m, 5H).

[01493]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183,17 (s, 1F),

[01494]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 5% de MeCN (0,1% de FA) a 20% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,940 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01495]HPLC Quiral [AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L; Injeção: 2 µl; Fase móvel: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C]: Rt = 5,203 min, ee de 100%;

Único isômero desconhecido 2 (pico 2, E151)

[01496]Sólido branco (Rt = 5,841 min, 18 mg, 11% de rendimento)

[01497]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s,

1H), 6,66 (br, 1H), 5,26 (br, 0,50H), 4,94~4,81 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 4,00~3,99 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92~3,78 (m, 2H), 3,52 (br, 2H), 3,29~3,27 (m, 1H), 3,26~3,19 (m, 1H), 3,17~3,15 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,36~2,34 (m, 1H), 2,25~2,13 (m, 1H), 2,11~2,00 (m, 1H), 1,98~1,89 (m, 5H).

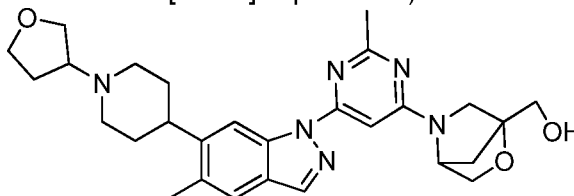
[01498]RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183,28 (s, 1F)

[01499]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 5% de MeCN (0,1% de FA) to 20% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,933 min; MS Calcd: 492, MS Encontrada: 493,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[01500]HPLC Quiral [AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D.  $\times$  15 cm de L; Injeção: 2  $\mu\text{l}$ ; Fase móvel: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml/min; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25  $^{\circ}\text{C}$ ]: Rt = 5,841 min, ee 100%;

Exemplos 152 e 153

(5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



[01501]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma mistura de 5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol e (5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol em tolueno,  $\text{CuI}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  e  $N,N'$ -dimetiletilenodiamina a 100  $^{\circ}\text{C}$  por 4 h.

[01502]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,10 min; MS Calcd: 504,28, MS Encontrada: 505,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HPLC prep quiral

[01503]Método: Coluna: AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L; Fase móvel: CO<sub>2</sub>: EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml; Comprimento de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C; Solução de amostra em EtOH

Único isômero desconhecido 1 (pico 1, E152)

[01504]Sólido branco (Rt = 2,515 min, 70 mg, rendimento: 14%)

[01505]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,71~6,67 (m, 1H), 6,36~6,27 (m, 1H), 4,05~3,94 (m, 6H), 3,87~3,81 (m, 1H), 3,74~3,70 (m, 1H), 3,58~3,42 (m, 2H), 3,21~3,19 (m, 1H), 3,06~2,97 (m, 2H), 2,87~2,80 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30~2,20 (m, 2H), 2,14~2,08 (m, 1H), 2,08~2,03 (m, 2H), 2,01~1,91 (m, 6H).

[01506]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,05 min; MS Calcd: 504,28, MS Encontrada: 505,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01507]HPLC Quiral [AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L; Injeção: 2 µl; Fase móvel: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml; Comprimento de onda: 254 nm; Temperatura: 25 °C]: Rt = 2,515 min, ee 99.2%;

Único isômero desconhecido 2 (pico 2, E153)

[01508]Sólido branco (Rt = 2,976 min, 70 mg, rendimento: 14%).

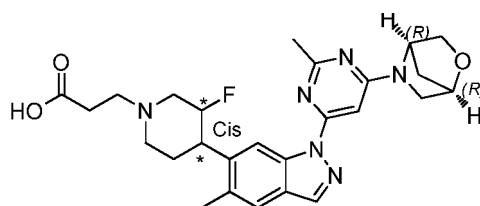
[01509]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,71~6,67 (m, 1H), 6,36~6,27 (m, 1H), 4,05~3,94 (m, 6H), 3,87~3,81 (m, 1H), 3,74~3,70 (m, 1H), 3,60~3,44 (m, 2H), 3,21~3,19 (m, 1H), 3,06~2,97 (m, 2H), 2,85~2,82 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30~2,20 (m, 2H), 2,14~2,08 (m, 1H), 2,07~2,03 (m, 2H), 2,00~1,88 (m, 6H).

[01510]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,95 min; MS Calcd: 504,28, MS Encontrada: 505,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01511]HPLC Quiral [AD-H; Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L; Injeção: 2 µl; Fase móvel: HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 60:40; Taxa de fluxo: 0,5 ml; Comprimento de onda: 254 nm; Temperatura: 25 °C]: Rt = 2,976 min, ee 99,6%;

#### Exemplo 154

Ácido 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (Rt = 6,091 min, de Pico 1)



[01512]Uma mistura de metil 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato (100 mg, 0,20 mmol) e LiOH (14 mg, 0,60 mmol) em MeOH/H<sub>2</sub>O (5 ml/1 ml) foi agitada à rt de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada, ajustada a PH = 7 a 8 com 1 N de HCl (5 ml) e extraída com DCM (50 ml x 3). As partes orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por SGC (DCM→DCM:MeOH = 10:1) para resultar no produto do título como um sólido branco (50 mg, rendimento: 52%).

[01513]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,29 (br, 0,5H), 4,99~4,82 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 3,90~3,89 (m, 2H), 3,57~3,52 (m, 2H), 3,23~3,20 (m, 2H), 2,95~2,88 (m, 2H), 2,65~2,61 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,53~2,40 (m, 3H), 2,13~2,09 (m, 1H), 2,04~1,92 (m, 3H).

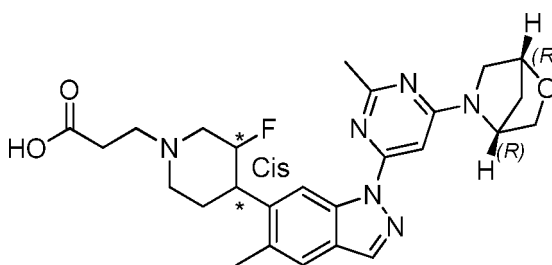
[01514]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183,82 (s)

[01515]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,907 min; MS Calcd: 494.5, MS Encontrada: 495,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01516]HPLC Quiral [Injeção: 5.00 µl; Tempo de execução: 10,0 minutos; Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA 75/21/4/0,03, 1,8 ml/min, IC, 3 µm, 3 x 100 (Daicel) Comprimento de onda: UV 254 nm, Rt = 6,091 min, ee: 99,1%

#### Exemplo 155

Ácido 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (de Pico 2) (Rt = 6,956 min)



[01517]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de metil 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il) (de Pico 2) em MeOH e uma solução de LiOH·H<sub>2</sub>O em água à temperatura ambiente.

[01518]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,67 (br, 0,6H), 5,29 (br, 0,4 H), 5,02~4,95 (m, 0,5 H), 4,90~4,84 (m, 0,5 H), 4,75 (br, 1H), 3,93~3,88 (m, 2H), 3,58~3,45 (m, 3H), 3,24~3,17 (m, 2H), 2,97~2,91 (m, 2H), 2,65~2,60 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,48(s, 3H), 2,53~2,39 (m, 3H), 2,13~2,04 (m, 1H), 2,04~1,95 (m, 3H).

[01519]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183,97 (s)

[01520]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,54 min; MS Calcd: 494.2, MS Encontrada: 495,3 [M + H]<sup>+</sup>.

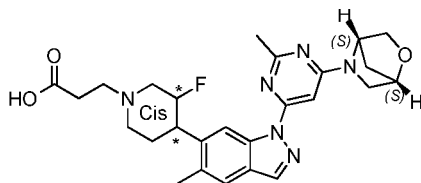
[01521]HPLC Quiral [método: Coluna: IC Tamanho de coluna: 3 x 100 mm, 3 µm (Daicel) (UPC). Injeção: 5 ul, Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA: 75/21/4/0,03,

Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35 °C]:

Rt = 6,956 min, ee: 100%

#### Exemplo 156

Ácido 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (Rt = 4,493 min, de Pico 1):



[01522]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma mistura de 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metil e LiOH em MeOH/H<sub>2</sub>O à rt de um dia para o outro.

[01523]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,29 (br, 0,5H), 4,98~4,85 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,57~3,52 (m, 2H), 3,3~3,20 (m, 2H), 2,91~2,90 (m, 2H), 2,64~2,60 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,52~2,39 (m, 3H), 2,10~2,09 (m, 1H), 2,04~1,96 (m, 3H).

[01524]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183,83 (s)

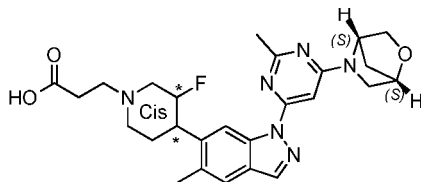
[01525]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,907 min; MS Calcd: 494.5, MS Encontrada: 495,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01526]HPLC Quiral [método: Injeção: 6,00 µl; Tempo de execução: 10,0 minutos; Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA 75/21/4/0,03, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, IC, 3 µm, 3 x 100 (Daicel) Comprimento de onda: UV 254 nm, Rt = 4,493 min, ee: 100%

#### Exemplo 157

Ácido 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-

metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (de Pico 2) (Rt = 5,067 min):



[01527]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (de Pico 2) em MeOH e uma solução de LiOH·H<sub>2</sub>O em água.

[01528]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,66 (br, 0,6H), 5,30 (br, 0,4 H), 5,01~4,94 (m, 0,5 H), 4,89~4,82 (m, 0,5 H), 4,75 (br, 1H), 3,93~3,88 (m, 2H), 3,58~3,46 (m, 3H), 3,27~3,17 (m, 2H), 2,97~2,87 (m, 2H), 2,65~2,60 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,49(s, 3H), 2,53~2,39 (m, 3H), 2,13~2,04 (m, 1H), 2,04~1,94 (m, 3H).

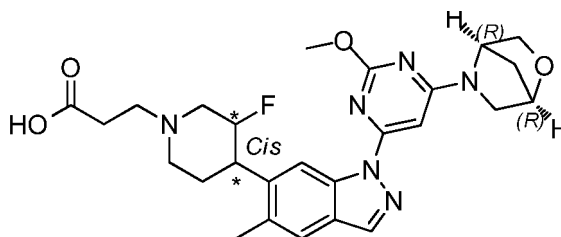
[01529]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183,83 (s)

[01530]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 3,56 min; MS Calcd: 494,2, MS Encontrada: 495,2 [M + H]<sup>+</sup>.

[01531]HPLC Quiral [método: Coluna: IC Tamanho de coluna: 3 × 100 mm, 3 μm (Daicel) (UPC). Injeção: 6 μl, Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA: 75/21/4/0,03, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35 °C]: Rt = 5,067 min, ee: 98,72%

#### Exemplo 158

Ácido 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (Rt = 5,142 min, de Pico 1):



[01532]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma mistura de 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila e LiOH em MeOH/H<sub>2</sub>O à rt de um dia para o outro.

[01533]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,26 (br, 0,5H), 4,90~4,77 (m, 1H), 4,73 (br, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,92~3,87 (m, 2H), 3,64~3,43 (m, 2H), 3,21~3,17 (m, 2H), 2,89~2,85 (m, 2H), 2,65~2,61 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,44~2,34 (m, 3H), 2,06~2,04 (m, 1H), 2,04~1,89 (m, 3H).

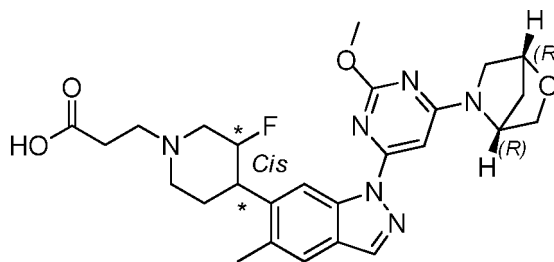
[01534]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183,97 (s)

[01535]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,989 min; MS Calcd: 510, MS Encontrada: 511,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01536]HPLC Quiral [método: Injeção: 3,00 µl; Tempo de execução: 10,0 minutos; Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA 70/26/4/0,03, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, IC, 3 µm, 3 x 100 (Daicel) Comprimento de onda: UV 254 nm]: Rt = 5,142 min, ee: 100%

#### Exemplo 159

Ácido 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (de Pico 2) (Rt = 7,355 min):



[01537]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (de Pico 2) em MeOH e uma solução de LiOH·H<sub>2</sub>O em água.

[01538]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,56 (br, 0,5H), 5,27 (br, 0,5H), 4,93~4,87 (m, 0,5 H), 4,82~4,74(m, 0,5 H), 4,74 (br, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93~3,87 (m, 2H), 3,56~3,44 (m, 3H), 3,27~3,18 (m, 2H), 2,94~2,84 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,49(s, 3H), 2,47~2,36 (m, 3H), 2,12~2,08 (m, 1H), 2,00~1,86 (m, 3H).

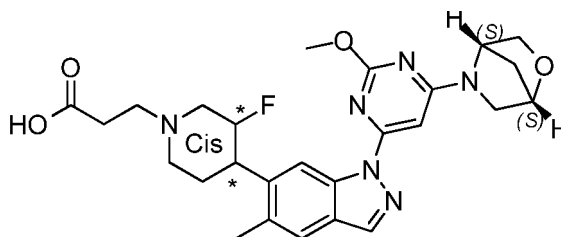
[01539]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183,96 (s)

[01540]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 4,04 min; MS Calcd: 510,2, MS Encontrada: 511,2 [M + H]<sup>+</sup>.

[01541]HPLC Quiral [método: Coluna: IC Tamanho de coluna: 3 × 100 mm, 3 μm (Daicel) (UPC). Injeção: 6 μl, Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA: 70/26/4/0,03, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35 °C]: Rt = 7,355 min, ee: 100%

#### Exemplo 160

Ácido 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (Rt = 4,028 min, de Pico 1)



[01542]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma mistura de 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila e LiOH em MeOH/H<sub>2</sub>O (5 ml/1 ml) à rt de um dia para o outro.

[01543]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,26 (br, 0,5H), 4,91~4,73 (m, 1H), 4,73 (br, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,93~3,87 (m, 2H), 3,56~3,47 (m, 2H), 3,21~3,18 (m, 2H), 2,90~2,88 (m, 2H), 2,63~2,57 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,47~2,36 (m, 3H), 2,11~2,00 (m, 1H), 2,00~1,86 (m, 3H).

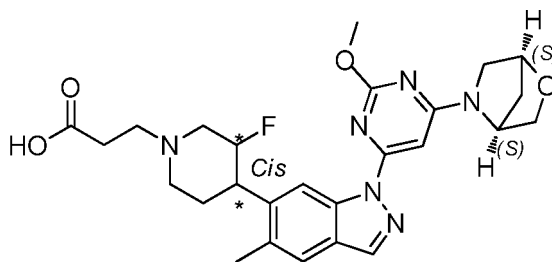
[01544]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ183,96 (s)

[01545]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,988 min; MS Calcd: 510, MS Encontrada: 511,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01546]HPLC Quiral [método: Injeção: 6,50 µl; Tempo de execução: 10,0 minutos; Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA 70/26/4/0,03, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, IC, 3 µm, 3 x 100 (Daicel) Comprimento de onda: UV 254 nm] Rt = 4,028 min, ee: 100%

#### Exemplo 161

Ácido 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoico (de Pico 2) (Rt = 6,143 min):



[01547]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)propanoato de metila (de Pico 2) em MeOH e uma solução de LiOH·H<sub>2</sub>O em água.

[01548]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,55 (br, 0,5H), 5,27 (br, 0,5H), 4,93~4,86 (m, 0,5 H), 4,81~4,74 (m, 0,5 H), 4,74 (br, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93~3,87 (m, 2H), 3,56~3,46 (m, 3H), 3,27~3,18 (m, 2H), 2,94~2,88 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,49(s, 3H), 2,47~2,37 (m, 3H), 2,12~2,09 (m, 1H), 1,98~1,87 (m, 3H).

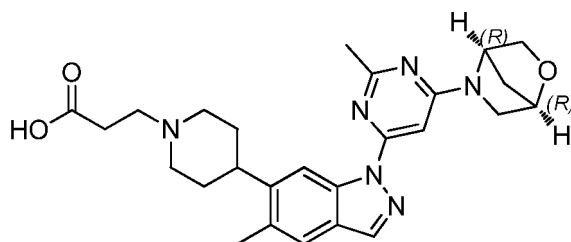
[01549]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183,97 (s)

[01550]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 4,07 min; MS Calcd: 510,2, MS Encontrada: 511,3 [M + H]<sup>+</sup>.

[01551]HPLC Quiral [método: Coluna: IC Tamanho de coluna: 3 × 100 mm, 3 μm (Daicel) (UPC). Injeção: 6.5 μl, Fase móvel: CO<sub>2</sub>/EtOH/MeCN/DEA: 70/26/4/0,03, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35 °C]: Rt = 6,143 min, ee: 100%.

#### Exemplo 162

Ácido 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoico



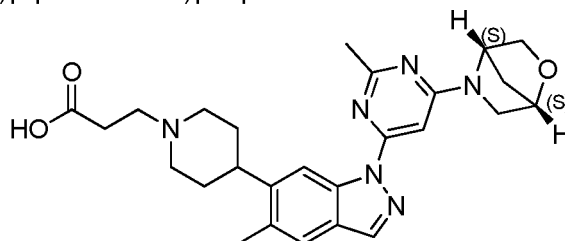
[01552]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoato metila em MeOH/THF/água e LiOH·H<sub>2</sub>O à rt.

[01553]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,64-6,59 (m, 0,5H), 5,17 (br, 0,5H), 4,74-4,69 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,14-3,11 (d, J = 9,6Hz, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 4H), 1,70-1,64 (m, 2H).

[01554]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,207 min; MS Calcd: 476,25, MS Encontrada: 477,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 163

3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoato de metila



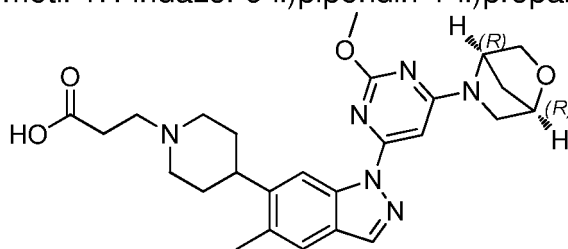
[01555]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de (1S,4S)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano em MeOH e acrilato de metila à rt, então, 70 °C por 2 h.

[01556]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 1,21 min; MS Calcd.:490,3, MS Encontrada: 491,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 164

Ácido 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoico



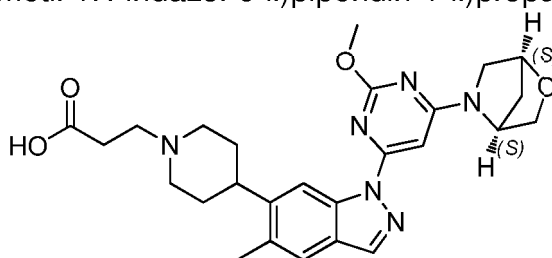
[01557]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de 3-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoato de metila em MeOH/THF/água e LiOH·H<sub>2</sub>O à rt por 16 h.

[01558]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,48-6,46 (m, 0,5H), 5,12 (br, 0,6H), 4,72 (br, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,09-3,07 (d, J = 10,8Hz, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,68-1,63 (m, 2H).

[01559]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,254 min; MS Calcd: 492,25, MS Encontrada: 493,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 165

Ácido 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoico



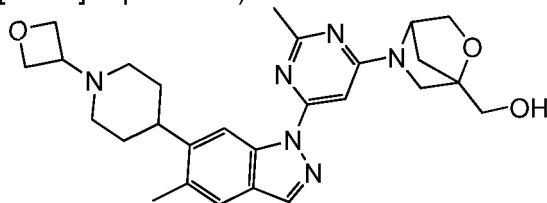
[01560]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E154 iniciando a partir de uma solução de 3-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metoxipirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propanoato de metila e LiOH-H<sub>2</sub>O em MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1/1/1) à rt de um dia para o outro.

[01561]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,93~3,88 (m, 2H), 3,54~3,52 (m, 1H), 3,35~3,32 (m, 2H), 3,00~2,95 (m, 1H), 2,87~2,84 (m, 2H), 2,62~2,59 (m, 2H), 2,54~2,46 (m, 5H), 2,06~1,94 (m, 6H), 1,49~1,48 (m, 1H).

[01562]LC-MS [fase móvel: from 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,96 min; MS Calcd.: 492,2, MS Encontrada: 493,3[M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 166

(5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



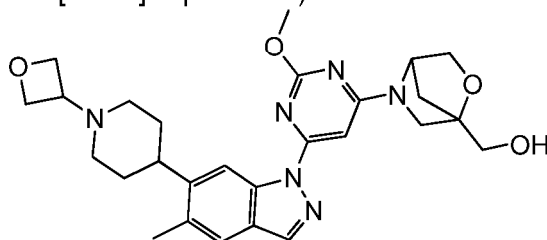
[01563]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma solução de (5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol em tolueno, 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol, CuI, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O e *N,N'*-dimetiletilenodiamina a 100 °C por 5 h.

[01564]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,32 (br, 0,6H), 4,72 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 4,05~3,96 (m, 4H), 3,60~3,48 (m, 2H), 2,99~2,96 (m, 2H), 2,88~2,80 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,12~1,92 (m, 10H).

[01565]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,831 min; MS Calcd: 490,3, MS Encontrada: 491,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 167

(5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pyrimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



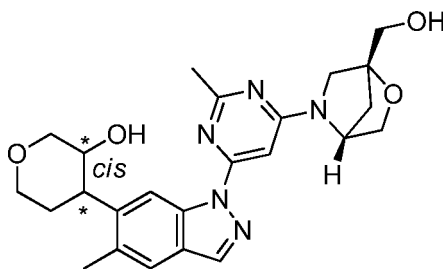
[01566]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma solução de 5-metil-6-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol e (5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol em tolueno, CuI, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O e *N,N'*-dimetiletilenodiamina a 100 °C por 5 h.

[01567]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,69~4,68 (d, *J* = 4 Hz, 4H), 4,15 (s, 3H), 3,99 (s, 4H), 3,58~3,53 (m, 2H), 2,94~2,91 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2,86~2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,04~2,01 (m, 4H), 1,98~1,85 (m, 6H).

[01568]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,0 min]: Rt = 0,75 min; MS Calcd: 506,6, MS Encontrada: 507,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplos 168 a 169

4-(1-(6-(1-(hidroximetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)tetra-hidro-2H-piran-3-ol



[01569]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma suspensão de 4-(5-metil-1H-indazol-6-il)tetra-hidro-2H-piran-3-ol e (5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol em tolueno, CuI, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O e DMEDA a 100 °C e por 4 horas.

[01570]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,02 min; MS Calcd.:451,22, MS Encontrada: 452,4 [M + H]<sup>+</sup>.

HPLC prep quiral:

[01571]AD-H, Tamanho de coluna : 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L, Fase móvel: CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 70:30, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda : UV 254 nm, Temperatura: 25 °C

Único isômero desconhecido 1 (Pico 1, E168)

[01572]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,77 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,44 (br, 1H), 5,12 (br, 1H), 4,23~4,19 (m, 1H), 4,13~4,10 (m, 1H), 4,06~4,03 (m, 1H), 3,99~3,94 (m, 3H), 3,85 (br, 1H), 3,57~3,51 (m, 1H), 3,39~3,34 (m, 2H), 3,13~3,07 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (br, 1H), 1,94~1,92 (m, 1H), 1,84~1,75 (m, 3H).

[01573]HPLC Quiral [AD-H, Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L, Injeção: 2 µl, Fase móvel : HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt = 7,590 min, ee: 100%

[01574]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 4,76 min; MS Calcd.: 451,22, MS Encontrada: 452,4 [M + H]<sup>+</sup>.

Único isômero desconhecido 2 (Pico 2, E169)

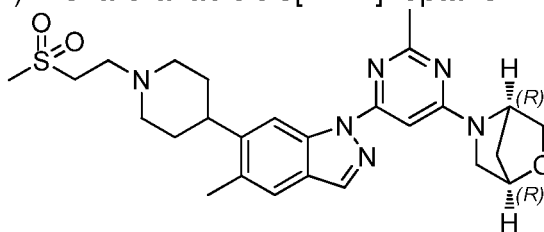
[01575]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,55 (br, 1H), 5,28 (br, 1H), 4,22~4,19 (m, 1H), 4,12~4,07 (m, 1H), 4,04~4,03 (m, 1H), 3,97~3,91 (m, 4H), 3,58~3,51 (m, 1H), 3,41~3,33 (m, 3H), 3,13~3,06 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,19 (br, 1H), 1,86~1,84 (m, 1H), 1,75~1,68 (m, 3H).

[01576]HPLC Quiral [AD-H, Tamanho de coluna: 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L, Injeção: 2 µl, Fase móvel : HEP:EtOH (0,1% de DEA) = 70:30, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C]: Rt = 17,880 min, ee: 100%

[01577]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 10,0 min]: Rt = 4,78 min; MS Calcd.:451.22, MS Encontrada: 452,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 170

(1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01578]A uma solução de (1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano terc-butila (100 mg, 0,25 mmol) em EtOH (5 ml) adicionou-se (metilsulfonil)eteno (40 mg, 0,37mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada e purificada por HPLC prep para resultar no produto do título (73 mg, rendimento de 59%) como um sólido branco.

[01579]HPLC Prep método: Modelo de aparelho: waters 2767Qda; coluna:

SunFire 19 x 250 mm 10  $\mu$ m; Taxa de fluxo: 30 ml/min; Comprimento de onda: 214 nm/254 nm; gatilho: 254 nm; Fase móvel A: H<sub>2</sub>O (0,1% de FA), Fase móvel B: MeCN; Gradiente:

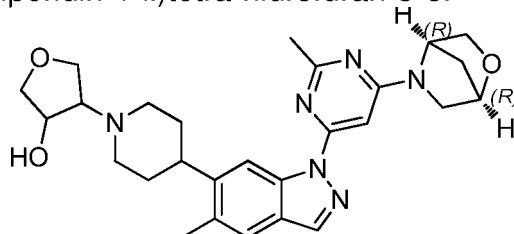
tempo	B%
0	5
1	15
11	30
11,2	95
13	95
13,2	5
15	5

[01580]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21~6,79 (m, 1H), 5,28~5,10 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,94~3,90 (m, 2H), 3,85~3,68 (m, 7H), 3,56~3,52 (m, 1H), 3,36~3,30 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,22~2,09 (m, 6H).

[01581]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,128 min; MS Calcd: 510,24, MS Encontrada: 511,3 [M + H]<sup>+</sup>.

Exemplo 171 a 172

4-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol



[01582]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma suspensão de 4-(4-(5-

metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol, (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, CuI e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> em tolueno e N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina a 80 °C por 3 h.

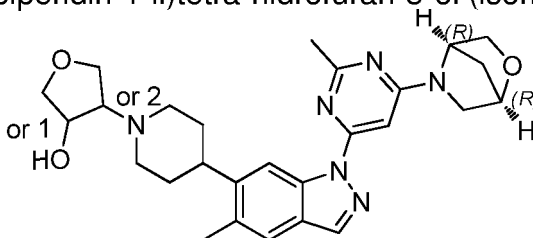
[01583]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,68 (s, 0,8H), 5,27 (br, 0,2 H), 4,74 (s, 1H), 4,27~4,25 (m, 1H), 4,01~3,96 (m, 3H), 3,92~3,88 (m, 2H), 3,83~3,78 (m, 1H), 3,54~3,52 (m, 2H), 3,27~3,23 (m, 1H), 2,93~2,83 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51~2,46 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37~2,30 (m, 1H), 2,00~1,89 (m, 7H).

[01584]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 2,63 min; MS Calcd: 490,3, MS Encontrada: 491,4 [M + H]<sup>+</sup>.

[01585]HPLC Quiral [coluna: IA Tamanho de coluna: 3× 100 mm, 3 µm (Daicel) (UPC). Injeção: 10 µl, Fase móvel: CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA: 75/25/0,025, Taxa de fluxo: 1,8 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 35 °C]: Rt = 2,67 min, % de Área: 1,99%, Rt = 2,99 min, % de Área: 1,50%, Rt = 3,14 min, % de Área: 46,89%, Rt = 3,56 min, % de Área: 49.62%.

#### Exemplo 171 e 172

4-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol (isômero 1 e isômero 2)



[01586]O composto 4-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-metilpirimidin-4-il)-5-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)tetra-hidrofuran-3-ol (160 mg, 0,33 mmol) foi purificado por HPLC prep (AD-H, 0,46 cm de I.D. × 15 cm de L, Fase móvel: Supercrítica CO<sub>2</sub>:EtOH (0,1% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) = 70:30, Taxa de fluxo: 0,5 ml/min, Comprimento de onda: UV 254 nm, Temperatura: 25 °C) seguido de coluna C<sub>18</sub>

eluída com MeCN/H<sub>2</sub>O (de 5/95 a 95/5) para resultar no produto do título como dois sólidos brancos.

Único isômero desconhecido 1 (E171)

[01587]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,68 (br, 0,84H), 5,27 (br, 0,36H), 4,74 (br, 1H), 4,27~4,25 (m, 1H), 4,04~3,96 (m, 3H), 3,92~3,88 (m, 2H), 3,83~3,78 (m, 1H), 3,54~3,52 (m, 2H), 3,27~3,23 (m, 1H), 2,93~2,83 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51~2,46 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37~2,30 (m, 1H), 2,00~1,86 (m, 7H).

[01588]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 4,06 min; MS Calcd: 490,3, MS Encontrada: 491,4 [M + H]<sup>+</sup>.

[01589]HPLC Quiral [AD-H 4,6 × 250 mm, 5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase móvel: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35 °C]: Rt = 9,622 min, ee: 100%

Único isômero desconhecido 2 (E172)

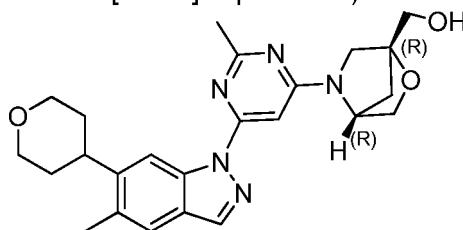
[01590]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,67 (br, 0,8H), 5,27 (br, 0,3 H), 4,74 (br, 1H), 4,27~4,25 (m, 1H), 4,01~3,96 (m, 3H), 3,92~3,88 (m, 2H), 3,83~3,78 (m, 1H), 3,54~3,52 (m, 2H), 3,27~3,23 (m, 1H), 2,93~2,83 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51~2,46 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37~2,30 (m, 1H), 2,00~1,89 (m, 7H).

[01591]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 9 min]: Rt = 4,00 min; MS Calcd: 490,3, MS Encontrada: 491,4 [M + H]<sup>+</sup>.

[01592]HPLC Quiral [AD-H 4,6 × 250 mm, 5 μm (Daicel) (CA-HPLC-023), Fase móvel: Hexano/EtOH (0,2% de DEA) = 60/40, taxa de fluxo: 0,5 ml/min, temperatura: 35 °C]: Rt = 14,858 min, ee: 99,4%

Exemplo 173

((1R,4R)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



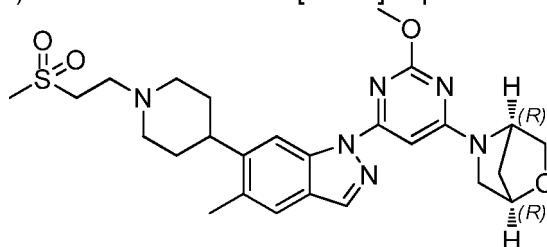
[01593]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma solução de 5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol em tolueno, ((1R,4R)-5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol, CuI, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O e *N,N'*-dimetiletilenodiamina a 95 °C por 4 horas.

[01594]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,18~4,15 (m, 2H), 4,08~3,95 (m, 4H), 3,65~3,52 (m, 4H), 3,12~3,06 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,05~1,90 (m, 5H), 1,84~1,81 (m, 2H).

[01595]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,31 min; MS Calcd.:435,23, MS Encontrada: 436,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 174

(1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptano



[01596]A uma solução de (1R,4R)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptano *tert*-butila (100 mg, 0,24 mmol) em EtOH (10 ml) adicionou-se (metilsulfonil)eteno (51 mg, 0,48 mmol). A

mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada e purificada por HPLC prep para resultar no produto do título (100 mg, rendimento de 80%) como um sólido branco.

[01597]HPLC Quiral [método: Modelo de aparelho: waters 2767; coluna: Inertsil ODS-3 20 x 250 mm 10 um; Taxa de fluxo: 20 ml/min; Comprimento de onda: 214 nm/254 nm; gatilho: 254 nm; Fase móvel A: H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA), Fase móvel B: MeCN; Gradiente:

tempo	B%
0	25
15,2	40
15,5	95
17,5	95
17,7	10
20	10

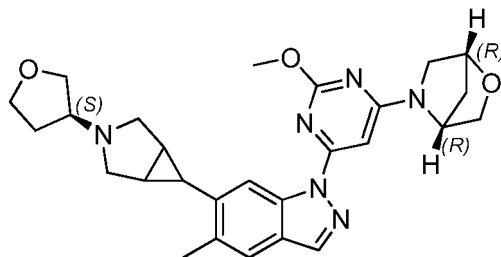
[01598]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,01~9,96 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,82~6,50 (m, 1H), 5,11~4,83 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83~3,70 (m, 6H), 3,61~3,53 (m, 3H), 3,29~3,21 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,51~2,47 (m, 3H), 2,12~2,09 (m, 2H), 1,95~1,87 (m, 4H).

[01599]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ -74,09 (s, 3F)

[01600]LC-MS [fase móvel: de 70% de água (0,1% de FA) e 30% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,861 min; MS Calcd: 526,24, MS Encontrada: 527,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 175

(1*R*,4*R*)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(3-((*S*)-tetra-hidrofuran-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-ano



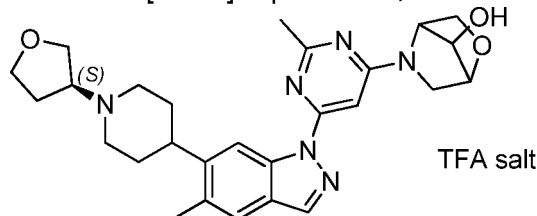
[01601]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma solução de 5-metil-6-(3-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1H-indazol em tolueno, (1R,4R)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, Cul, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O e *N,N'*-dimetiletilenodiamina a 95 °C por 5 h.

[01602]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05~4,01 (m, 1H), 3,90~3,83 (m, 4H), 3,79~3,75 (m, 1H), 3,59~3,51 (m, 4H), 3,19~3,15 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,44~2,43 (m, 1H), 2,30~2,25 (m, 1H), 2,05~1,98 (m, 5H).

[01603]LC-MS [fase móvel: de 60% de água (0,1% de FA) e 40% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 0,82 min; MS Calcd: 488,25, MS Encontrada: 489,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 176 a 177

5-(2-metil-6-(5-metil-6-(1-((S)-tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol, sal de TFA



[01604]A uma suspensão de (S)-5-metil-6-(1-(tetra-hidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol (150 mg, 0,53 mmol), 5-(6-iodo-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol (175 mg, 0,53 mmol), Cul (100 mg, 0,53 mmol) e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (223 mg, 1,05 mmol) em tolueno (10 ml) adicionou-se DMEDA (93 mg, 1,05 mmol). A mistura resultante foi desgaseificada com N<sub>2</sub> três vezes, agitada a 90 °C por 3 h,

diluída com EtOAc (50 ml), lavada com NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 ml) e salmoura (50 ml). A solução orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC prep (Waters 2767/Qda, SunFire 19 x 250 mm 10 µm, Fase móvel: MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% de FA): de 5/95 a 95/5, Taxa de fluxo: 30 ml/min, 254 nm) para resultar no produto do título como dois sólidos brancos.

#### Isômero 1 (E176)

[01605]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8,65 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,11 (br, 0,4H), 6,81 (br, 0,4H), 4,40 (s, 2 H), 4,24~4,22 (m, 2H), 4,13~3,88 (m, 4H), 3,81~3,55 (m, 5H), 3,35~3,31 (br, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,49~2,40 (m, 1H), 2,35~2,28 (m, 1H), 2,17~2,08 (m, 4H).

[01606]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ -77,12.

[01607]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 12 min]: Rt = 4,55 min; MS Calcd: 490,3, MS Encontrada: 491,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Isômero 2 (E177)

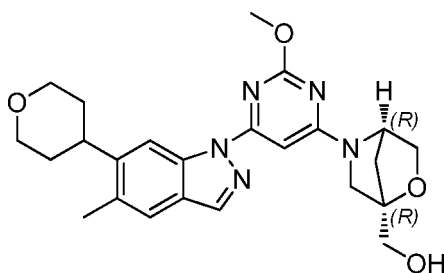
[01608]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8,74 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,93 (br, 1H), 5,28~5,27 (m, 1H), 5,17 (br, 1H), 5,04~5,01 (m, 1H), 4,40~4,03 (m, 7H), 3,93~3,88 (m, 1H), 3,81~3,71 (m, 2H), 3,66~3,63 (m, 1H), 3,31~3,30 (br, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,50~2,41 (m, 1H), 2,32~2,21 (m, 3H), 2,14~2,05 (m, 2H),

[01609]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ -77,29.

[01610]LC-MS [fase móvel: de 80% de água (0,1% de FA) e 20% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 12 min]: Rt = 4,64 min; MS Calcd: 490,3, MS Encontrada: 491,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 178

((1*R*,4*R*)-5-(2-metoxi-6-(5-metil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanol



[01611]O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito para E148 e E149 iniciando a partir de uma suspensão de ((1*R*,4*R*)-5-(6-iodo-2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo-[2.2.1]heptan-1-il)metanol e 5-metil-6-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol em tolueno, CuI, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina a 100 °C sob N<sub>2</sub> por 4 h.

[01612]HPLC Prep [método: Modelo de aparelho: waters 2767; coluna: Inertsil ODS-3 20 x 250 mm 10 µm; Taxa de fluxo: 20 ml/min; Comprimento de onda: 214 nm/254 nm; gatilho: 254 nm; Fase móvel A: H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA), Fase móvel B: MeCN; Gradiente:

tempo	B%
0	25
15,2	40
15,5	95
17,5	95
17,7	10
20	10

[01613]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,74~6,59 (m, 1H), 6,36~4,66 (m, 1H), 4,18~4,13 (m, 5H), 4,08~3,98 (m, 4H), 3,65~3,59 (m, 3H), 3,54~3,51 (m, 1H), 3,13~3,08 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,01~1,81 (m, 6H).

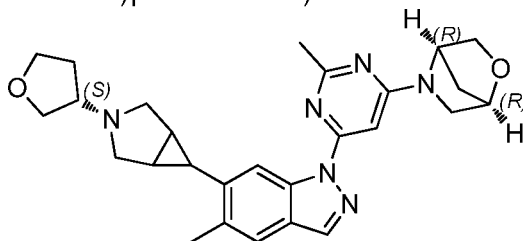
[01614]RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -75,89 (s, 3F)

[01615]LC-MS [fase móvel: de 50% de água (0,1% de FA) e 50% de MeCN

(0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,177 min; MS Calcd: 451,22, MS Encontrada: 452,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 179

(1*R*,4*R*)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(3-((*S*)-tetra-hidrofuran-3-il)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-6-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



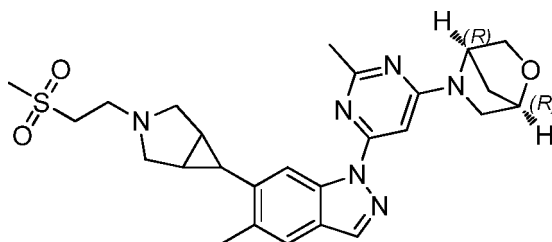
[01616]A uma solução de (1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (150 mg, 0,37 mmol) em MeCN (20 ml) adicionou-se (*R*)-tetra-hidrofuran-3-il 4-metilbenzenossulfonato (271 mg, 1,12 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154 mg, 1,12 mmol) à rt sob N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada a 110 °C por 24 h. A mistura foi purificada por cromatografia em gel de sílica eluído com EtOAc e coluna flash para resultar no produto como um sólido branco (35 mg, rendimento: 19%).

[01617]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,25 (m, 0,65H), 4,73 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 4H), 1,88 (m, 2H).

[01618]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,12 min; MS Calcd: 472,26, MS Encontrada: 473,5 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 180

(1*R*,4*R*)-5-(2-metil-6-(5-metil-6-(3-(2-(metilsulfonil)etil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-6-il)-1*H*-indazol-1-il)pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



[01619]A uma solução de (1*R*,4*R*)-5-(6-(6-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-metil-1*H*-indazol-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (80 mg, 0,20 mmol) em EtOH (10 ml) adicionou-se (metilsulfonyl)eteno (42 mg, 0,40 mmol) à rt sob N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada à rt por 4 h. A mistura foi purificada por coluna flash para resultar no produto como um sólido branco (20 mg, rendimento: 19%).

[01620]RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,66 (s, 1 H), 5,27 (m, 0,48H), 4,74 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,53-3,32 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 3H), 2,63-2,59 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

[01621]LC-MS [fase móvel: de 90% de água (0,1% de FA) e 10% de MeCN (0,1% de FA) a 5% de água (0,1% de FA) e 95% de MeCN (0,1% de FA) em 2,6 min]: Rt = 1,13 min; MS Calcd: 508,23, MS Encontrada: 509,4 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ensaio e Dados

[01622]Conforme estabelecido acima, os compostos da presente invenção são inibidores de quinase LRRK2, e podem ser úteis no tratamento de doenças mediadas por LRRK2. As atividades e/ou propriedades biológicas dos compostos da presente invenção podem ser determinadas com o uso de qualquer ensaio adequado, incluindo ensaios para determinar a atividade de um composto candidato como um inibidor de quinase LRRK2, assim como tecido e modelos in vivo.

#### Ensaio

#### Espectrometria de Massa de Inibição de LRRK2 Humana de G2019 de Comprimento total

[01623]Esse ensaio para inibição de Quinase de Repetição Rica em Leucina

2 (LRRK2) se baseia na medição direta do peptídeo 'LRRKtide' (LRRKtide: RLGRDKYKT\*LRQIRQ e "\*" se refere ao sítio de fosforilação) e 'LRRKtide' fosforilado com o uso de um ensaio de espectrometria de massa RapidFire de alto rendimento. Os inibidores são compostos que reduzem a conversão de LRRKtide em fosfo-LRRKtide.

#### Preparação de Plasmídeo LRRK2 G2019 Humano

[01624]Iniciadores usados para clonagem PCR:

[01625]pHTBV-F:SEQ ID No: 1

[01626]LRRK2 wt-F1:SEQ ID No: 2

[01627]LRRK2 wt-R1: SEQ ID No: 3

[01628]LRRK2 wt-F2: SEQ ID No: 4

[01629]LRRK2 wt-R2: SEQ ID No: 5

[01630]LRRK2 wt-F3:SEQ ID No: 6

[01631]pHTBV-R: SEQ ID No: 7

[01632]LRRK2 pHTBV1-N-Flag-hu foi gerada por PCR que amplifica a sequência LRRK2 de comprimento total com etiqueta flag N terminal de pcDNA3.1(+)\_Human\_LRRK2 (Sequência de Referência NCBI: NP\_940980,3) com os iniciadores descritos acima, e clonados no vetor pHTBV1mcs3 entre os sítios BamHI e KpnI.

[01633]A sequência de codificação Flag-LRRK2 de comprimento total G2019 é SEQ ID No: 8.

[01634]A sequência de aminoácidos traduzida para proteína LRRK2 marcada com flag N terminal de comprimento total G2019 humano é SEQ ID No: 9.

#### Culturas de Células de Insetos

[01635]Células de inseto Sf9 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) foram mantidas a 27 °C em SF 900 II SFM em frascos agitadores de 500 ml (Erlenmeyer, Corning). As células foram mantidas em fase de crescimento

exponencial e subcultivadas duas vezes por semana. Para volumes maiores, as células foram cultivadas em frascos agitadores de 2 litros (Erlenmeyer, Corning) enquanto agitadas com agitador incubador a 120 rpm a 27 °C.

#### Geração do Vírus BacMam

[01636]Para gerar o vírus BacMam recombinante, células competentes DH10Bac (10361-012, Invitrogen) foram transformadas pelo plasmídeo BacMam LRRK2 humana genotipicamente normal para gerar o DNA de baculovírus recombinante. As células de inseto Sf9 foram cotransfectadas com a mistura de DNA de baculovírus recombinante e cellfectin (10362-100, Invitrogen). Após 4 h de incubação a 27 °C, o meio de transfecção foi substituído por meio Sf-900 III SFM contendo 5% HI FBS (10100147, Invitrogen). As células foram adicionalmente incubadas por 4 dias. O meio de cultura celular infectado contendo o baculovírus (estoque de vírus P0) foi coletado e amplificado infectando-se adicionalmente as células Sf9 de 200 ml através de 200-300ul P0.

#### Quantificação de Título Viral BacMam por Título BacPAKRapid

[01637]O título viral, medido como unidade formadora de placa (pfu)/ml foi determinado com o uso de BacPAK Rapid Titer Kit (631406, Clontech) de acordo com o protocolo do fabricante. As células Sf9 inoculadas em placa de 96 poços com  $3 \times 10^5$  células por poço foram incubadas com diluição em série dos estoques virais por 1 h a 27 °C, adicionou-se 50 µl de revestimento de metilcelulose em cada poço seguido de 43~47 h de incubação. As células foram, então fixadas em paraformaldeído a 4% (PFA). Após o bloqueio das células com soro de cabra normal diluído, o anticorpo anti-gp64 de ratinho foi adicionado às células. Após 30 min de incubação, as células foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato contendo Triton-X100 a 0,2% (PBST) e incubadas por mais 30 min com anticorpo de cabra anti-camundongo/conjugado HRP. Isso foi seguido de substrato de peroxidase azul que detecta as únicas células infectadas e focos de células infectadas pela sua

cor azul escuro.

#### Expressão & Purificação de Proteína

##### a) Expressão de LRRK2 Humana G2019 de Comprimento Total

[01638]As células HEK293 6E foram incubadas em um incubador a 37 °C com uma atmosfera umidificada de 5% de CO<sub>2</sub> em um agitador orbital que gira a 110 rpm. No dia da transdução, a viabilidade celular foi mais alta que 98% e a densidade celular na faixa de  $1 \times 10^6 \sim 1,5 \times 10^6$  células/ml.

[01639]As células HEK293 6E foram centrifugadas a 1.000 rpm por 10 min, e, então as células foram ressuspensas em meio de expressão fresco Freestyle 293 (Invitrogen:12338) com F-68 a 0,1% (Invitrogen:24040-032), porém sem antibióticos (G418) a densidade de  $1 \times 10^6$  células/ml.

[01640]O vírus BacMam com gene Flag-hu LRRK2 (genotipicamente normal) foi centrifugado a 40.000 g por 2 horas, então ressuspense em meio de expressão fresco Freestyle 29. O vírus ressuspense foi adicionado às células em MOI de 10. As células foram incubadas em um incubador a 37°C com uma atmosfera umidificada de 5% de CO<sub>2</sub> no ar em um agitador orbital que gira a 110 rpm. As culturas foram colhidas aproximadamente 48 horas após transdução por centrifugação a 4.000 rpm por 20 min e péletes foram congelados para purificação.

#### Purificação de LRRK2 Humana G2019 de Comprimento Total Marcada com Flag

[01641]O pélete de célula foi ressuspense em tampão de lise (20 ml/litro de cultura celular) (50 mM de TrisHCl pH 7,5 a 4 °C, 500 mM de NaCl, 0,5 mM de EDTA, 0,1% de TritonX-100, 10% de glicerol, 2mM de DTT recentemente adicionado), com inibidores de protease (Roche: 04693132001 ) e benzonase (Merck Millipore: 70746-3CN ) na concentração recomendada sugerida pelos fornecedores. As células suspensas foram lisadas por sonicação em gelo por 30 min (2 s ligado/ 4 s desligado, 20% de amplitude), e centrifugadas a 10.000 rpm por 30 minutos a 4°C. O

sobrenadante foi incubado com 1 ml por litro de cultura celular de microesferas magnéticas anti-Flag (Sigma-Aldrich: M8823 ) a 4°C por 3 horas, então as microesferas foram lavadas com tampão de ligação de 5 ml (5 volumes de coluna) (50 mM de Tris pH 7,5 a 4 °C, 500 mM de NaCl, 0,5 mM de EDTA, 0,1% de TritonX-100, 10% de glicerol, 2 mM de DTT recentemente adicionado) três vezes. As proteínas LRRK2 marcadas com flag foram eluídas por tampão de eluição (50 mM de Tris pH 7, 5a 4 °C, 500 mM de NaCl, 0,5 mM de EDTA, 0,1% de TritonX-100, 10% de glicerol, 2 mM de DTT recentemente adicionado, 250 ug/ml de peptídeo Flag (Sigma-Aldrich :F3290)) a 4 °C por 2 horas. O peptídeo Flag foi removido por Colunas de Dessalinização Zeba Spin, 7K MWCO (Thermo-Fisher: 89893) e o tampão de proteínas LRRK2 eluídas foi trocado por Tampão de Armazenamento (50 mM de Tris pH 7,5 a 4° C , 150 mM de NaCl, 0,5 mM de EDTA, 0,02% de Triton X-100, 2 mM de DTT e 50% de Glicerol) com o uso de Unidades de Filtro Centrífugo Amicon Ultra (100kD) (Merck: UFC910096). As frações contendo proteínas LRRK2 foram agrupadas, divididas em alíquotas e armazenadas a -80°C. A concentração de proteína foi determinada por ensaio de proteína Bradfor, e a pureza de proteína foi analisada por NuPAG Novex 4 a 12% de Géis de Proteína Bis-Tris (Invitrogen: NP0322BOX).

#### Protocolo de Ensaio

[01642]1) Um composto de teste a 10 mM foi dissolvido em 100% de DMSO e diluído em série em 4. 100 nl dessa série de diluições foram, então, adicionados a uma placa de propileno com fundo em formato de v de 384 poços, excluindo as colunas 6 e 18. 100 nl de DMSO foram adicionados às colunas 6 e 18 como poços de controle. A diluição de ensaio resultou em uma concentração de ensaio final superior de composto de teste de 100 µM

[01643]2) 50 µl de ácido fórmico a 1% foram adicionados em água de grau laboratorial à coluna 18 com o uso de um dispensador multidrop combi para atuar

como um controle de ensaio pré-parado.

[01644]3) 5 µl de 'solução de enzima' contendo 50 nM de Flag-LRRK2 de comprimento total recombinante purificador em tampão de ensaio (50 mM de Hepes (pH 7,2), 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 150 mM de NaCl, 5% de glicerol, 0,0025% de triton X-100 e 1 mM de DTT) foram adicionados a todos os poços com o uso de um dispensador multidrop combi, resultando em uma concentração de ensaio final de 25 nM de enzima LRRK2. Isso resultou na coluna 6 (enzima mais DMSO) rendendo 0% de inibição e na coluna 18 rendendo 100% de inibição (controle pré-parado). As placas de teste foram, então incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente.

[01645]4) 5 µl de 'solução de substrato' contendo 50 µM de substrato de peptídeo LRRKtide e 4 mM de ATP foram adicionados a todos os poços da placa com o uso de um dispensador multidrop combi que resulta em uma concentração de ensaio final de 25 µM de LRRKtide e 2 mM de ATP. As placas de teste foram, então incubadas por 1 hora à temperatura ambiente. (A incubação pode variar dependendo da taxa e linearidade de reação com lotes de enzima diferentes).

[01646]5) 50 µl de ácido fórmico a 1% em água de grau laboratorial foram adicionados a todos os poços (menos a coluna 18) para arrefecer bruscamente a reação, e placas foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos. As placas de teste foram, então analisadas em um sistema de extração em fase sólida Agilent RapidFire High Throughput acoplado ao espectrômetro de massa triplo quadrupolo AB Sciex API 4000 com a seguinte configuração:

[01647]Configurações RapidFire:

[01648]• Altura Sip = 2 mm, Aspirado = 500 ms, Tempo de carga = 3.000 ms, Tempo de eluição = 3.000 ms, Reequilíbrio = 500 ms.

[01649]• Taxas de fluxo: bomba 1 = 1,5 ml/min, bomba 2 1,25 ml/min bomba 3 = 0,8 ml/min

[01650]• Configurações de Espectrômetro de Massa:

[01651]• configurações de Detecção de LRRKtide: massa Q1 644,8 Da, massa Q3 638,8, potencial de desagrupamento 76 volts, energia de colisão 37 volts, CXP 34 volts.

[01652]• configurações de Detecção de Phospho-LRRKtide: massa Q1 671,4 Da, massa Q3 638,8, potencial de desagrupamento 76 volts, energia de colisão 37 volts, CXP 34 volts.

[01653]• Um cartucho C4 foi usado e tampões em execução foram: A 0,1% de ácido fórmico em água (aquoso) B 0,1% de ácido fórmico (orgânico), 80% de acetonitrila, 20% de água.

[01654]• Gás de colisão: 12, Gás de cortina: 25, Gás de fonte de íon (1): 60, Gás de fonte de íon (2): 60, Tensão de aspersão de íon: 5500, Temperatura: 600, Aquecedor de Interface: LIGADO.

[01655]Resolução Q1: baixa, Resolução Q3: baixa.

[01656]6) Os dados foram analisados com o uso de software ActivityBase (IDBS). Uma conversão percentual de LRRKtide em Phospho-LRRKtide foi calculada com o uso da seguinte fórmula:

[01657]% de conversão = (área de pico de produto Phospho-LRRKtide/(área de pico de produto Phospho-LRRKtide + área de pico de substrato LRRKtide))\*100

#### b. Ensaio AlphaScreen LRRK2 Celular Recombinante

[01658]Para determinar a atividade de compostos em relação à atividade de quinase LRRK2 nas células, a modulação dependente de quinase LRRK2 observada de fosforilação Ser 935 LRRK2 (Dzamko *et al.*, 2010, Biochem. J. 430: 405 a 413) foi utilizada para desenvolver um imunoensaio baseado em placa de 384 poços quantitativo de fosforilação Ser 935 LRRK2 na linhagem celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y, geneticamente modificada para superexpressar a proteína LRRK2 de comprimento total recombinante.

[01659]Um vírus BacMam que expressa LRRK2 recombinante de

comprimento total foi adquirido junto à Invitrogen e amplificado por inoculação de células SF-9 em MOI 0,3 por 4 a 5 dias em meio SFM Sf-900 III suplementado com soro fetal bovino a 3%. As culturas de células infectadas foram, então centrifugadas a 2.000 g por 20 minutos, o título de sobrenadante viral determinado pelo ensaio de placa anti-gp64 e armazenado a 4 °C.

[01660]O anticorpo policlonal de ovelha Ser935 anti-phospho LRRK2 purificado por afinidade (Dzamko *et al.*, 2010, Biochem. J. 430: 405 a 413) foi biotinilado por métodos padrão (PerkinElmer). O anticorpo policlonal de coelho Anti-LRRK2 foi adquirido junto à Novus Biologicals. O Kit IgG de Proteína AlphaScreen (incluindo microesferas receptoras e doadoras) foi adquirido junto à Perkin Elmer.

[01661]As células SH-SY5Y foram cultivadas em meio DMEM/F12 com soro fetal bovino dialisado a 10% e colhidas por tratamento com tripsina-EDTA a 0,5% por 5 minutos a 37 °C seguido de centrifugação a 1.000 rpm por 4 minutos. O pélete de célula foi ressuspenso em meio sérico reduzido Opti-MEM (Invitrogen) a 200.000 células/ml e misturado com o vírus BacMam LRRK2 a MOI = 50. 50 µl de soluções celulares foram, então dispensados em cada poço de uma placa de 384 poços e incubados a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> por 24 horas.

[01662]As diluições em série de compostos de teste foram preparadas em meio sérico reduzido Opti-MEM (Invitrogen) e 5,6 ul transferidas da placa de composto para a placa de ensaio para atingir uma concentração final superior de 10 uM. DMSO foi usado em determinados poços como controles. As células foram incubadas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> por 60 minutos. O meio foi, então removido e as células lisadas por adição de 20 ul de tampão de lise celular (Cell Signaling Technology) e incubação a 4 °C por 20 minutos. 10 ul de mistura de anticorpo/microesfera receptora [(1/1.000 anticorpo LRRK2 pS935 biotinilado, 1/1.000 anticorpo LRRK2 total, 1/100 microesferas receptoras em tampão de detecção AlphaScreen (25 mM de Hepes (pH 7,4), 0,5% de Triton X-100, 1mg/ml de

Dextran 500 e 0,1% de BSA)] foram, então adicionados a cada poço e as placas incubadas por 2 horas a temperatura ambiente no escuro. 10 µl de solução de microesferas doadoras (1/33,3 microesferas doadoras em tampão de detecção AlphaScreen) foram, então adicionados a cada poço. Após a incubação por mais 2 horas à temperatura ambiente no escuro, as placas foram lidas em um leitor de placas EnVision™ em emissão de 520 a 620 nm com excitação de 680 nm. Os dados de curva de resposta de dose se basearam no modelo de dose-resposta sigmoide.

c. Ensaio de Solubilidade FaSSIF

[01663]A solubilidade de composto pode ser avaliada no meio intestinal simulado em estado de jejum (FaSSIF) a pH 6,5. Determinada quantidade do composto de tempo foi misturada com determinado volume de FaSSIF para preparar uma suspensão de cerca de 1 mg/ml. A suspensão foi incubada a 37 °C no agitador em banho-maria por 24 horas. Na 4ª e 24ª hora, a suspensão foi centrifugada a 14K rpm por 15 minutos. 100 µl do sobrenadante foram removidos e diluídos com o mesmo volume de solução aquosa de acetonitrila a 50% e analisados com UPLC (Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho). A solubilidade de FaSSIF foi calculada com base na área de pico do composto de teste.

[01664]*A Preparação de FaSSIF (170 ml)* 100 mg de lecitina e 274 mg (equiv. anidro) de Taurocolato de Na foram dissolvidos em cerca de 150 ml de tampão a pH 6,5. A solução foi produzida para o volume de 170 ml com o tampão a pH 6,5.

[01665]*A preparação de solução tampão (1 l) a pH 6,54*, 0,83g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  e 7,456 g de KCl foram dissolvidos em 800 ml de água, com 100 ml de 0,1 M de NaOH subsequentemente adicionados. A solução foi produzida para o volume de 1 l com água. O valor de pH da solução tampão foi medido e ajustado para ser  $6,50 \pm 0,1$ .

[01666]*Soluções padrão para calibração UPLC e cálculo de solubilidade* 2 µM, 20 µM e 200 µM de soluções DMSO (50% de ACN aquosa).

[01667]*Método e Parâmetro UPLC*

[01668]Instrumento: Waters ACQUITY UPLC System

[01669]Coluna: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 µm, 2,1 × 50 mm)

[01670]Fase móvel: A: 0,1% de TFA em água/B: 0,1% de TFA em CAN

[01671]Gradiente: 0 min (A 95%/B 5%), 2 min (A 5%/B 95%), 2,5 min (A 5%/B 95%), 2,6 min (A 95%/B 5%), 3 min (A 95%/B 5%)

[01672]Taxa de fluxo: 0,8 ml/min; temperatura de coluna: 40 °C; volume de injeção: 1,0 µl; detecção UV: 280 nm

d. Ensaio de Solubilidade CLND

[01673]A solubilidade cinética de um composto pode ser avaliada por ensaio de solubilidade CLND (Detecção Quimioluminescente de Nitrogênio), com base nos protocolos conhecidos (consulte, por exemplo, Bhattachar S. N.; Wesley J. A.; Seadeek C., Evaluation of the Chemiluminescent Nitrogen Detector for Solubility Determinations to Support Drug Discovery, J. Pharm. Biomed. Anal. 2006 (41):152 a 157; Kestranek A, Chervenek A, Logenberger J, Placko S. Chemiluminescent Nitrogen Detection (CLND) to Measure Kinetic Aqueous Solubility, Curr Protoc Chem Biol., 2013, 5(4):269 a 80). Tipicamente, 5 µl de 10 mM de solução de estoque de DMSO do composto de teste foram diluídos em 100 µl com solução salina tamponada com fosfato a pH 7,4, equilibrados por 1 hora à temperatura ambiente, filtrados através de placas de filtro Millipore MultiscreenHTS-PCF (MSSL BPC). O filtrado é quantificado por Detecção Quimioluminescente de Nitrogênio por injeção de fluxo adequadamente calibrada.

2. Dados de Ensaio

[01674]Os compostos dos Exemplos E1-E30, E33-E73, E75-86, E132, E135, E137, E139, E141, E143, E147, E149, E150, E151, E153, E155, E157, E161, E162, E164, E165, E168, E172, E175, E176, E179 e E180 foram testados no ensaio AlphaScreen LRRK2 celular recombinante e exibiram um pIC<sub>50</sub> of ≥ 6. Os Exemplos

E31-32 exibiram um pIC50 de 5,97 e 5,73, respectivamente. Nota-se que, entretanto, que E31 e E32 são dois dentre um número ou enantiômeros, os outros enantiômeros exibindo um pIC50 of  $\geq 6$ .

[01675]Os compostos dos Exemplos E1-E3, E5-7, E9, E11, E13, E15, E17-21, E23, E25-29, E56-E59, E67-E69, E71-E73, E75-E78, E81, E84-86, E133, E142, E148, E152, E154, E156, E159, E163, E166, E170, E171 e E173 foram testados no ensaio AlphaScreen LRRK2 celular recombinante e exibiram um pIC50  $\geq 7$ . O composto do Exemplo E1 exibiu um pIC50 de 7,7 no ensaio AlphaScreen LRRK2 celular recombinante.

[01676]Os compostos dos Exemplos E5, E11, E17-E18, E56, E72, E75-76, E78, E81, E158, E160, E167, E174 e E178 foram testados no ensaio AlphaScreen LRRK2 celular recombinante e exibiram um pIC50  $\geq 8$ .

[01677]Os compostos dos Exemplos E1-E2, E5, E7-E11, E25-E26, E32-E34, E39-E45, E47-E48, E50, E53-E54, E56-E58, E60-E63, E80-E83, E132, E137, E139, E147, E151, E157 e E177 foram testados no ensaio de Espectrometria de Massa de Inibição LRRK2 humana G2019 e exibiram um pIC50  $\geq 6,0$ . O composto dos Exemplos E133, E142, E143, E148, E149, E150, E152-E156, E158-E164, E166, E170, E171, e E173-E176 exibiu um pIC50  $\geq 7,0$ . O composto dos Exemplos E167 e E178 exibiu um pIC50  $\geq 8,0$ .

### 3. Listagem de Sequências

SEQ ID NO: 1 Iniciadores usados para clonagem PCR de preparação de plasmídeos de LRRK2 G2019 Humana: pHTBV-F

5'-GATCTCGACGGGCGCGGATCCACCATGGATTACAAGGATGACGACGAT-3'

SEQ ID NO: 2 Iniciadores usados para clonagem PCR de preparação de plasmídeos de LRRK2 G2019 Humana: LRRK2 wt-F1

5'-CATGGATTACAAGGATGACGACGATAAGATGGCTAGTGGCAGCTGTCAG-3'

SEQ ID NO: 3 Iniciadores usados para clonagem PCR de preparação de plasmídeos

de LRRK2 G2019 Humana: LRRK2 wt-R1

5'-GTTACACGAGATCCACTATTCAGTAAGAGTTCCACCAATTTGGGACTG-3'

SEQ ID NO: 4 Iniciadores usados para clonagem PCR de preparação de plasmídeos de LRRK2 G2019 Humana: LRRK2 wt-F2

5'- GAATAGTGGATCTCGTGAACAAG -3'

SEQ ID NO: 5 Iniciadores usados para clonagem PCR de preparação de plasmídeos de LRRK2 G2019 Humana: LRRK2 wt-R2

5'- GTCAGACAAACTGCTTGGAAACCAGC-3'

SEQ ID NO: 6 Iniciadores usados para clonagem PCR de preparação de plasmídeos de LRRK2 G2019 Humana: LRRK2 wt-F3

5'-CTGGTTCCAAGCAGTTTGTCTGACCACAGGCCTGTGATAG-3'

SEQ ID NO: 7 Iniciadores usados para clonagem PCR de preparação de plasmídeos de LRRK2 G2019 Humana: pHTBV-R

5'- GTTCTAGCCAAGCTTGGTACCCTATTACTCAACAGATGTTCGTCTC -3'

SEQ ID NO: 8 sequência de codificação Flag-LRRK2 de comprimento total G2019  
atggattacaaggatgacgacgataagATGGCTAGTGGCAGCTGTCAGGGGTGCGAAGAGG  
ACGAGGAAACTCTGAAGAAGTTGATAGTCAGGCTGAACAATGTCCAGGAAGGAA  
AACAGATAGAAACGCTGGTCCAAATCCTGGAGGATCTGCTGGTGTTCACGTACT  
CCGAGCACGCCTCCAAGTTATTTCAAGGCAAAAATATCCATGTGCCTCTGTTGAT  
CGTCTTGGACTCCTATATGAGAGTCGCGAGTGTGCAGCAGGTGGGTTGGTCACT  
TCTGTGCAAATTAATAGAAGTCTGTCCAGGTACAATGCAAAGCTTAATGGGACCC  
CAGGATGTTGGAAATGATTGGGAAGTCCTTGGTGTTCACCAATTGATTCTTAAAT  
GCTAACAGTTCATAATGCCAGTGTAACCTTGTCAGTGATTGGACTGAAGACCTTA  
GATCTCCTCCTAACTTCAGGTAAAATCACCTTGCTGATACTGGATGAAGAAAGTG  
ATATTTTCATGTTAATTTTGGATGCCATGCACTCATTTCCAGCCAATGATGAAGTCC  
AGAACTTGGATGCAAAGCTTTACATGTGCTGTTTGAGAGAGTCTCAGAGGAGC  
AACTGACTGAATTTGTTGAGAACAAAGATTATATGATATTGTTAAGTGCGTTAACAA

ATTTTAAAGATGAAGAGGAAATTGTGCTTCATGTGCTGCATTGTTTACATTCCCTA  
GCGATTCCTTGCAATAATGTGGAAGTCCTCATGAGTGGCAATGTCAGGTGTTATA  
ATATTGTGGTGGGAAGCTATGAAAGCATTCCCTATGAGTGAAAGAATTCAAGAAGT  
GAGTTGCTGTTTGCTCCATAGGCTTACATTAGGTAATTTTTTCAATATCCTGGTATT  
AAACGAAGTCCATGAGTTTGTGGTGAAAGCTGTGCAGCAGTACCCAGAGAATGC  
AGCATTGCAGATCTCAGCGCTCAGCTGTTTGGCCCTCCTCACTGAGACTATTTTC  
TTAAATCAAGATTTAGAGGAAAAGAATGAGAATCAAGAGAATGATGATGAGGGGG  
AAGAAGATAAATTGTTTTGGCTGGAAGCCTGTTACAAAGCATTAACTGGCATAG  
AAAGAACAAGCACGTGCAGGAGGCCGCATGCTGGGCACTAAATAATCTCCTTAT  
GTACCAAACAGTTTACATGAGAAGATTGGAGATGAAGATGGCCATTTCCCAGCT  
CATAGGGAAGTGATGCTCTCCATGCTGATGCATTCTTCATCAAAGGAAGTTTTCC  
AGGCATCTGCGAATGCATTGTCAACTCTCTTAGAACAAAATGTTAATTCAGAAAA  
ATACTGTTATCAAAGGAATACACCTGAATGTTTTGGAGTTAATGCAGAAGCATATA  
CATTCTCCTGAAGTGGCTGAAAGTGGCTGTAAAATGCTAAATCATCTTTTTGAAG  
GAAGCAACACTTCCCTGGATATAATGGCAGCAGTGGTCCCCAAAATACTAACAGT  
TATGAAACGTCATGAGACATCATTACCAGTGCAGCTGGAGGCGCTTCGAGCTATT  
TTACATTTTATAGTGCCTGGCATGCCAGAAGAATCCAGGGAGGATACAGAATTTCA  
TCATAAGCTAAATATGGTTAAAAAACAGTGTTTCAAGAATGATATTCACAACTGGT  
CCTAGCAGCTTTGAACAGGTTTCATTGGAAATCCTGGGATTCAGAAATGTGGATTA  
AAAGTAATTTCTTCTATTGTACATTTTCTGATGCATTAGAGATGTTATCCCTGGAA  
GGTGCTATGGATTCAGTGCTTCACACACTGCAGATGTATCCAGATGACCAAGAAA  
TTCAGTGTCTGGGTTTAAGTCTTATAGGATACTTGATTACAAAGAAGAATGTGTTC  
ATAGGAACTGGACATCTGCTGGCAAAAATTCTGGTTTCCAGCTTATACCGATTAA  
GGATGTTGCTGAAATACAGACTAAAGGATTTAGACAATCTTAGCAATCCTCAAAT  
TGTCAGCATCTTTTTCTAAGCTGCTGGTGCATCATTATTGACTTAGTAATATTCC  
ATCAAATGTCTTCCAATATCATGGAACAAAAGGATCAACAGTTTCTAAACCTCTGT  
TGCAAGTGTTTTGCAAAAGTAGCTATGGATGATTACTTAAAAAATGTGATGCTAGA

GAGAGCGTGTGATCAGAATAACAGCATCATGGTTGAATGCTTGCTTCTATTGGGA  
GCAGATGCCAATCAAGCAAAGGAGGGATCTTCTTTAATTTGTCAGGTATGTGAGA  
AAGAGAGCAGTCCCAAATTGGTGGAACCTTACTGAATAGTGGATCTCGTGAACA  
AGATGTACGAAAAGCGTTGACGATAAGCATTGGGAAAGGTGACAGCCAGATCAT  
CAGCTTGCTCTTAAGGAGGCTGGCCCTGGATGTGGCCAACAATAGCATTTCCT  
TGGAGGATTTTGTATAGGAAAAGTTGAACCTTCTTGGCTTGGTCCTTTATTTCCAG  
ATAAGACTTCTAATTTAAGGAAACAAACAATATAGCATCTACACTAGCAAGAATGG  
TGATCAGATATCAGATGAAAAGTGCTGTGGAAGAAGGAACAGCCTCAGGCAGCG  
ATGGAAATTTTTCTGAAGATGTGCTGTCTAAATTTGATGAATGGACCTTTATTCCTG  
ACTCTTCTATGGACAGTGTGTTTGCTCAAAGTGATGACCTGGATAGTGAAGGAAG  
TGAAGGCTCATTTCTTGTGAAAAAGAAATCTAATTCAATTAGTGTAGGAGAATTTA  
CCGAGATGCCGTATTACAGCGTTGCTCACCAAATTTGCAAAGACATTCCAATTCC  
TTGGGGCCCCATTTTTGATCATGAAGATTTACTGAAGCGAAAAAGAAAAATATTATC  
TTCAGATGATTCACCTCAGGTCATCAAACTTCAATCCCATATGAGGCATTCAGACA  
GCATTTCTTCTCTGGCTTCTGAGAGAGAATATATTACATCACTAGACCTTTCAGCA  
AATGAACTAAGAGATATTGATGCCCTAAGCCAGAAATGCTGTATAAGTGTTCAATT  
GGAGCATCTTGAAAAGCTGGAGCTTCACCAGAATGCACTCACGAGCTTTCACACA  
ACAGCTATGTGAACTCTGAAGAGTTTGACACATTTGGACTTGACAGTAATAAAT  
TTACATCATTTCTTCTTATTTGTTGAAAATGAGTTGTATTGCTAATCTTGATGTCTC  
TCGAAATGACATTGGACCCTCAGTGGTTTTAGATCCTACAGTGAAATGTCCAAC  
CTGAAACAGTTTAACTGTGATATAACCAGCTGTCTTTGTACCTGAGAACCTCAC  
TGATGTGGTAGAGAACTGGAGCAGCTCATTTTAGAAGGAAATAAAATATCAGGG  
ATATGCTCCCCCTTGAGACTGAAGGAACTGAAGATTTTAAACCTTAGTAAGAACC  
ACATTTTCATCCCTATCAGAGAACTTTCTTGAGGCTTGTCTAAAGTGGAGAGTTTC  
AGTGCCAGAATGAATTTTCTTGCTGCTATGCCTTTCTTGCCTCCTTCTATGACAAT  
CCTAAAATTATCTCAGAACAAATTTTCTGTATTCCAGAAGCAATTTTAAATCTTCC  
ACACTTGCGGTCTTTAGATATGAGCAGCAATGATATTCAGTACCTACCAGGTCCC

GCACACTGGAAATCTTTGAACTTAAGGGAACTCTTATTTAGCCATAATCAGATCAG  
CATCTTGGACTTGAGTGAAAAAGCATATTTATGGTCTAGAGTAGAGAACTGCATC  
TTTCTCACAATAAACTGAAAGAGATTCTCCTGAGATTGGCTGTCTTGAAAATCTG  
ACATCTCTGGATGTCAGTTACAACCTTGGAATAAGATCCTTTCCCAATGAAATGG  
GGAAATTAAGCAAAATATGGGATCTTCCTTTGGATGAACTGCATCTTAACTTTGAT  
TTTAAACATATAGGATGTAAAGCCAAAGACATCATAAGGTTTCTTCAACAGCGATTA  
AAAAAGGCTGTGCCTTATAACCGAATGAACTTATGATTGTGGGAAATACTGGGA  
GTGGTAAAACCACTTATTGCAGCAATTAATGAAAACCAAGAAATCAGATCTTGGA  
ATGCAAAGTGCCACAGTTGGCATAGATGTGAAAGACTGGCCTATCCAAATAAGAG  
ACAAAAGAAAGAGAGATCTCGTCCTAAATGTGTGGGATTTTGCAGGTCGTGAGG  
AATTCTATAGTACTCATCCCCATTTTATGACGCAGCGAGCATTGTACCTTGCTGTC  
TATGACCTCAGCAAGGGACAGGCTGAAGTTGATGCCATGAAGCCTTGGCTCTTC  
AATATAAAGGCTCGCGCTTCTTCTTCCCCTGTGATTCTCGTTGGCACACATTTGG  
ATGTTTCTGATGAGAAGCAACGCAAAGCCTGCATGAGTAAAATCACCAAGGAACT  
CCTGAATAAGCGAGGGTTCCCTGCCATACGAGATTACCACTTTGTGAATGCCACC  
GAGGAATCTGATGCTTTGGCAAACTTCGGAAAACCATCATAAACGAGAGCCTTA  
ATTTCAAGATCCGAGATCAGCTTGTTGTTGGACAGCTGATTCCAGACTGCTATGT  
AGAACTTGAAAAAATCATTTTATCGGAGCGTAAAAATGTGCCAATTGAATTTCCCG  
TAATTGACCGGAAACGATTATTACAACCTAGTGAGAGAAAATCAGCTGCAGTTAGAT  
GAAAATGAGCTTCCTCACGCAGTTCACTTTCTAAATGAATCAGGAGTCCTTCTTC  
ATTTTCAAGACCCAGCACTGCAGTTAAGTGACTTGTACTTTGTGGAACCCAAGTG  
GCTTTGTAAATCATGGCACAGATTTTGACAGTGAAAGTGGAAGGTTGTCCAAAA  
CACCTAAGGGAATTATTTGCGGTAGAGATGTGGAAAAATTTCTTTCAAAGAAAAG  
GAAATTTCCAAAGAACTACATGTCACAGTATTTTAAGCTCCTAGAAAAATTCCAGA  
TTGCTTTGCCAATAGGAGAAGAATATTTGCTGGTTCCAAGCAGTTTGTCTGACCA  
CAGGCCTGTGATAGAGCTTCCCCATTGTGAGAACTCTGAAATTATCATCCGACTAT  
ATGAAATGCCTTATTTTCCAATGGGATTTTGGTCAAGATTAATCAATCGATTACTTG

AGATTTACCTTACATGCTTTCAGGGAGAGAACGAGCACTTCGCCCAAACAGAAT  
GTATTGGCGACAAGGCATTTACTTAAATTGGTCTCCTGAAGCTTATTGTCTGGTAG  
GATCTGAAGTCTTAGACAATCATCCAGAGAGTTTCTTAAAAATTACAGTTCCTTCT  
TGTAGAAAAGGCTGTATTCTTTTGGGCCAAGTTGTGGACCACATTGATTCTCTCAT  
GGAAGAATGGTTTCCTGGGTTGCTGGAGATTGATATTTGTGGTGAAGGAGAAAC  
TCTGTTGAAGAAATGGGCATTATATAGTTTTAATGATGGTGAAGAACATCAAAAAAT  
CTTACTTGATGACTTGATGAAGAAAGCAGAGGAAGGAGATCTCTTAGTAAATCCA  
GATCAACCAAGGCTCACCATTCCAATATCTCAGATTGCCCCTGACTTGATTTTGG  
CTGACCTGCCTAGAAATATTATGTTGAATAATGATGAGTTGGAATTTGAACAAGCT  
CCAGAGTTTCTCCTAGGTGATGGCAGTTTTTGGATCAGTTTACCGAGCAGCCTATG  
AAGGAGAAGAAGTGGCTGTGAAGATTTTTAATAAACATACATCACTCAGGCTGTTA  
AGACAAGAGCTTGTGGTGCTTTGCCACCTCCACCACCCCAGTTTGATATCTTTGC  
TGGCAGCTGGGATTCGTCCCCGGATGTTGGTGTGAGTTAGCCTCCAAGGGTT  
CCTTGGATCGCCTGCTTCAGCAGGACAAAGCCAGCCTCACTAGAACCCTACAGC  
ACAGGATTGCACTCCACGTAGCTGATGGTTTGAGATACCTCCACTCAGCCATGAT  
TATATACCGAGACCTGAAACCCCAATGTGCTGCTTTTCACACTGTATCCCAATG  
CTGCCATCATTGCAAAGATTGCTGACTACGGCATTGCTCAGTACTGCTGTAGAAT  
GGGGATAAAACATCAGAGGGCACACCAGGGTTTCGTGCACCTGAAGTTGCCA  
GAGGAAATGTCATTTATAACCAACAGGCTGATGTTTATTCATTTGGTTTACTACTCT  
ATGACATTTTGACAACTGGAGGTAGAATAGTAGAGGGTTTGAAGTTTCCAAATGA  
GTTTGATGAATTAGAAATACAAGGAAAATTACCTGATCCAGTTAAAGAATATGGTTG  
TGCCCCATGGCCTATGGTTGAGAAATTAATTAAACAGTGTTTGAAAGAAAATCCTC  
AAGAAAGGCCTACTTCTGCCCAGGTCTTTGACATTTTGAATTCAGCTGAATTAGT  
CTGTCTGACGAGACGCATTTTATTACCTAAAAACGTAATTGTTGAATGCATGGTTG  
CTACACATCACAACAGCAGGAATGCAAGCATTTGGCTGGGCTGTGGGCACACCG  
ACAGAGGACAGCTCTCATTTCTTGACTTAAATACTGAAGGATACACTTCTGAGGA  
AGTTGCTGATAGTAGAATATTGTGCTTAGCCTTGGTGCATCTTCCTGTTGAAAAGG

AAAGCTGGATTGTGTCTGGGACACAGTCTGGTACTCTCCTGGTCATCAATACCGA  
AGATGGGAAAAAGAGACATACCCTAGAAAAGATGACTGATTCTGTCACTTGTTTG  
TATTGCAATTCCTTTTCCAAGCAAAGCAAACAAAAAATTTTCTTTTGGTTGGAAC  
CGCTGATGGCAAGTTAGCAATTTTGAAGATAAGACTGTAAAGCTTAAAGGAGCT  
GCTCCTTTGAAGATACTAAATATAGGAAATGTCAGTACTCCATTGATGTGTTTGAG  
TGAATCCACAAATTCAACGGAAAGAAATGTAATGTGGGGAGGATGTGGCACAAA  
GATTTTCTCCTTTTCTAATGATTTCAACCATTCAGAACTCATTGAGACAAGAACAA  
GCCAACTGTTTTCTTATGCAGCTTTCAGTGATTCCAACATCATAACAGTGGTGGTA  
GACACTGCTCTCTATATTGCTAAGCAAAATAGCCCTGTTGTGGAAGTGTGGGATA  
AGAAAAGTGAAGAACTCTGTGGACTAATAGACTGCGTGCACTTTTTAAGGGAGGT  
AATGGTAAAAGAAAACAAGGAATCAAAACACAAAATGTCTTATTCTGGGAGAGTG  
AAAACCCTCTGCCTTCAGAAGAACACTGCTCTTTGGATAGGAACTGGAGGAGGC  
CATATTTTACTCCTGGATCTTCAACTCGTCGACTTATACGTGTAATTTACAACCTT  
TGTAATTCGGTCAGAGTCATGATGACAGCACAGCTAGGAAGCCTTAAAAATGTCA  
TGCTGGTATTGGGCTACAACCGGAAAAATACTGAAGGTACACAAAAGCAGAAAGA  
GATACAATCTTGCTTGACCGTTTGGGACATCAATCTTCCACATGAAGTGCAAAT  
TAGAAAAACACATTGAAGTGAGAAAAGAATTAGCTGAAAAAATGAGACGAACATC  
TGTTGAGTAA

SEQ ID NO: 9 Sequência de proteína traduzida para proteína marcada com flag  
LRRK2 de comprimento total G2019 humana

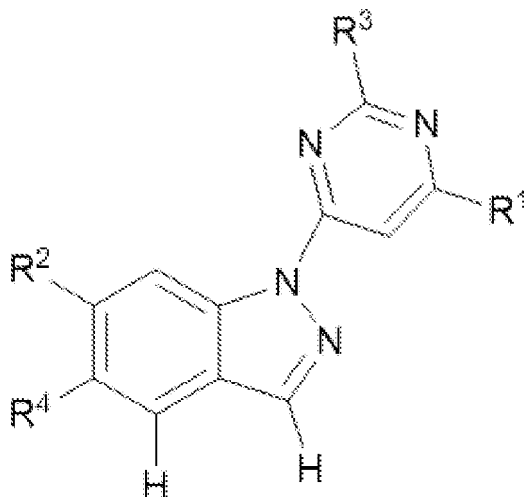
MDYKDDDDKMASGSCQGCEEDEETLKKLIVRLNNVQEGKQIETLVQILEDLLVFTYS  
EHASKLFQGKNIHVPLLIVLDSYMRVASVQQVGWSLLCKLIEVCPGTMQSLMGPQD  
VGNDWEVLGVHQLILKMLTVHNASVNLVIGLKTLDLLTSGKITLLILDEESDIFMLIF  
DAMHSFPANDEVQKLGCKALHVLFEFVSEEQLTEFVENKDYMILLSALTNFKDEEEI  
VLHVLHCLHSLAIPCNNVEVLMSGNVRCYNIVVEAMKAFPMSERIQEVSCCLLHRLT  
LGNFFNILVLNEVHEFVVKAVQQYPENAALQISALSCLALLTETIFLNQDLEEKNNENQE  
NDDEGEEDKLFWLEACYKALTWHRKNKHVQEAACWALNNLLMYQNSLHEKIGDED

GHFPAHREVMLSMLMHSSSKEVFQASANALSTLLEQNVNFRKILLSKGIHLNVLELM  
QKHIHSPEVAESGCKMLNHLFEGSNTSLDIMAAVVPKILTVMKRHETSLPVQLEALRA  
ILHFIVPGMPPEESREDTEFHHKLMVKKQCCKNDIHKLVLAALNRFIGNPGIQKCGLK  
VISSIVHFPDALEMLSLEGAMDSVLHTLQMYRDDQEIQCLGLSLIGYLITKKNVFIGTG  
HLLAKILVSSLYRFKDVAEIQTKGFQTLAILKLSASFSLVHHSFDLVIFHQMSNIME  
QKDQQFLNLCCKCFKAVAMDDYLKNVMLERACDQNNSIMVECLLLLGDANQAKE  
GSSLICQVCEKESSPKLVELLNLSGSREQDVRKALTISIGKGDSQIISLLRRLALDVA  
NNSICLGGFCIGKVEPSWLGPLFPDKTSNLRKQTNIASTLARMVIRYQMKSAVEEGT  
ASGSDGNFSEDVLSKFDEWTFIPDSSMDSVFAQSDDLSEGESEGSFLVKKKSNSIS  
VGEFYRDAVLQRCSPNLQRHSNSLGPIFDHEDLLKRKRKILSSDDSLRSSKLQSHM  
RHSDSISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQNALTSFP  
QQLCETLKSLLHDLHSNKFTSFPSYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVLDPVTKCPTL  
KQFNLSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPRLKELKILNLSKNHISLS  
ENFLEACPKVESFSARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFSCEPAILNPLHRLSLDM  
SSNDIQYLPGPAHWKSLNLRLLFSHNQISILDSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLKEIP  
PEIGCLENLTSLDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPLDELHLNFDKFKHIGCKAKDIIR  
FLQQRLKKAVPYNRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTCKSDLGMSATVGIDVKDW  
PIQIRDKRKRDLVLNVWDFAGREEFYSTHHPFMTQRALYLAVYDLSKGQAEVDAMK  
PWLFNIAKARASSSPVILVGTHLDVSDEKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNA  
TEESDALAKLRKTIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKIILSERKNVPIEFPVIDRK  
RLLQLVRENQLQLDENELPHAVHFLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCKIMA  
QILTVKVEGCPKHPKGIISRRDVEKFLSKKRKFPKNYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYL  
LVPSSLSDHRPVIELPHCENSEIIIRLYEMPYFPMGFWSRLINRLLEISPYMLSGRERA  
LRPNRMVWRQGIYLNWSPEAYCLVGSEVLNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVVD  
HIDSLMEEWFPGLLEIDICGEGETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLL  
VNPDPRLTIPIISQIAPDLILADLPRNIMLNNDLEFEQAPEFLLGDGSFGSVYRAAYE  
GEEVAVKIFNKHTSLRLLRQELVVLCHLHHPSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRL

LQQDKASLTRTLQHRIALHVADGLRYLHSAMIIYRDLKPHNVLLFTLYPNAAIIAKIADY  
GIAQYCCRMGIKTSEGTPGFRAPEVARGNVIYNQQADVYSFGLLLYDILTTGGRIVEG  
LKFPNEFDELEIQGKLDPVKEYGCAPWPMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQVFDILN  
SAELVCLTRRILLPKNVIVECMVATHHNSRNASIWLGC GHTDRGQLSFLDLNTEGYT  
SEEVADSRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGTLLVINTEDGKKRHTLEKMTDSVTCL  
YCNSFSKQSKQKNFLLVGTADGKLAIFEDKTVKLKGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSES  
TNSTERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTIQKLIETRTSQLFSYAAFSDSNIITVVVDTALYI  
AKQNSPVVEVWDKKTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENKESKHKMSYSGRVKTLCLQ  
KNTALWIGTGGGHILLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTAQLGSLKNVMLVLGYNRK  
NTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEKMRRTSVE  
SEQ ID NO: 10: peptídeo 'LRRKtide'  
H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (I)

**CARACTERIZADO** pelo fato de que

R<sup>1</sup> é um anel heterociclila em ponte de 6 a 9 membros ligado a N opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em

C<sub>3-6</sub> cicloalquila,

C<sub>4-6</sub> heterociclila,

halo,

hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila,

C<sub>1-3</sub> alcoxila e

-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

em que R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metila, NH<sub>2</sub>, e NHCH<sub>3</sub>;

em que cada uma dentre as ditas C<sub>3-6</sub> cicloalquila, C<sub>4-6</sub> heterociclila, C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> alcoxila é opcionalmente substituída por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila não substituída e C<sub>1-3</sub> alcoxila não substituída, e desde que um substituinte de C<sub>3-6</sub> cicloalquila ou C<sub>4-6</sub> heterociclila seja permitido apenas em um átomo de nitrogênio substituível;

R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

a) anel heterociclila de 4 a 7 membros, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

halo,

hidroxila,

CO<sub>2</sub>H,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- e

C<sub>1-3</sub> alcóxi;

ciano,

halo,

hidroxila,

-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-COCH<sub>3</sub>, e

-COCH<sub>2</sub>OH,

em que quando o anel heterociclila de 4 a 7 membros contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível, cujo anel heterociclila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

ciano,

halo,

hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila,

C<sub>1-3</sub> alcoxila,

CH<sub>2</sub>OH e

C<sub>3-6</sub> cicloalquila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano, CH<sub>2</sub>OH, C<sub>1-3</sub> alquila não substituída e C<sub>1-3</sub> alcoxila não substituída;

b) anel heterociclila ligado a O de 4 a 6 membros, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: ciano, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CH<sub>2</sub>OH e –CO<sub>2</sub>H;

c) C<sub>3-6</sub> cicloalquila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CO<sub>2</sub>H e um anel heterociclila de 4 a 6 membros;

d) C<sub>3-6</sub> cicloalquila ligada a O, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CH<sub>2</sub>OH e CO<sub>2</sub>H;

e) C<sub>1-6</sub> alcóxi opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcoxila, CO<sub>2</sub>H e um anel heterociclila de 4 a 6 membros; e

f) anel ciclila fundido de 6 a 9 membros ligado a C, que tem opcionalmente um ou dois membros de anel de heteroátomos independentemente selecionados a partir de O e N, opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

halo,  
 hidroxila,  
 $\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e  
 $\text{C}_{1-3}$  alcóxi;  
 ciano,  
 halo,  
 hidroxila,  
 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{COCH}_3$ , e  
 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,

em que quando o anel ciclila fundido de 6 a 9 membros ligado a C contiver um átomo de nitrogênio substituível, o grupo de substituintes também inclui um anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado ao dito átomo de nitrogênio substituível, cujo anel heterociclila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

ciano,  
 halo,  
 hidroxila,  
 $\text{C}_{1-3}$  alquila,  
 $\text{C}_{1-3}$  alcoxila,  
 $\text{CH}_2\text{OH}$  e

$\text{C}_{3-6}$  cicloalquila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  alquila não substituída e  $\text{C}_{1-3}$  alcoxila não substituída;

$\text{R}^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste em halo CN,  $\text{C}_{1-3}$  alquila,  $\text{C}_{1-3}$  alcóxi,  $\text{C}_{1-3}$  haloalquila,  $\text{C}_{1-3}$  haloalcóxi e  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquila; e

R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, CN, C<sub>1-3</sub> alquila, C<sub>1-3</sub> alcóxi, C<sub>1-3</sub> haloalquila, C<sub>1-3</sub> haloalcóxi e C<sub>3-6</sub> cicloalquila.

2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1-3</sub> alquila e C<sub>1-3</sub> alcoila.

3. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo e C<sub>1-3</sub> alquila.

4. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H e fluoro.

5. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que em que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos H.

6. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>3</sup> é um anel heterociclila de 4 a 6 membros ligado a N opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

halo,

hidroxila,

C<sub>1-3</sub> alquila, cujo grupo alquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: halo, hidroxila e C<sub>1-3</sub> alcóxi, e

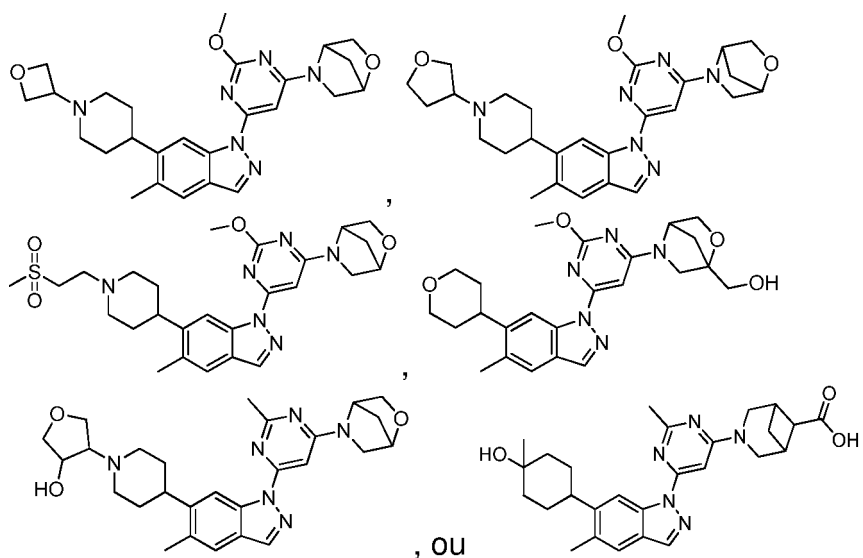
C<sub>1-3</sub> alcoila, cujo grupo alcoila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de halo, hidroxila e C<sub>1-3</sub>

alcoxila.

7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^6$  é H ou  $C_{1-3}$  alquila não substituída.

8. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que em que  $R^8$  e  $R^9$  são ambos H.

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



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

11. Composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que se destina ao uso em terapia.

12. Composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que se destina ao uso no tratamento de doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

13. Composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que se destina ao uso no tratamento de doença de Parkinson.

14. Método de tratamento de uma doença neurodegenerativa **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença neurodegenerativa é doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

16. Método, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença neurodegenerativa é doença de Parkinson.

17. Método, de acordo com a reivindicação 14, 15 ou 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

18. Método, de acordo com a reivindicação 14, 15, 16 ou 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo é um ser humano que expressa a mutação G2019S na quinase LRRK2.

19. Uso de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que se destina à fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

20. Uso de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que se destina à fabricação de um medicamento para o tratamento de doença de Parkinson.

RESUMO

## “COMPOSTOS”

A presente invenção se refere a compostos inovadores que inibem a atividade de quinase LRRK2, processos para sua preparação, a composições que contêm os mesmos e ao seu uso no tratamento ou prevenção de doenças associadas ou caracterizadas pela atividade da quinase LRRK2, por exemplo doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ALS).

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

### Código de Controle

#### Campo 1



#### Campo 2



#### Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 194.103-8 Listagem de Sequências.txt
- Data de Geração do Código: 24/07/2019
- Hora de Geração do Código: 17:56:10
- Código de Controle:
  - Campo 1: 0EE47ED85F5E76CC
  - Campo 2: 32DF1CCFB778DAC4