República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112022012128-8 B1

(22) Data do Depósito: 17/12/2020

(45) Data de Concessão: 01/10/2024

(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLILA ÚTEIS COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS, SEUS USOS, COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICAS, E KIT

(51) Int.Cl.: A61P 35/00; C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 403/14; C07D 405/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2019 US 62/951,400; 30/10/2020 CN PCT/CN2020/125425.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): SIMONA COTESTA; MARC GERSPACHER; CATHERINE LEBLANC; BO LIU; EDWIGE LILIANE JEANNE LORTHIOIS; RAINER MACHAUER; ROBERT MAH; CHRISTOPHE MURA; PASCAL RIGOLLIER; NADINE SCHNEIDER; STEFAN STULTZ; ANDREA VAUPEL; NICOLAS WARIN; RAINER WILCKEN.

(86) Pedido PCT: PCT IB2020062144 de 17/12/2020

(87) Publicação PCT: WO 2021/124222 de 24/06/2021

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/06/2022

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRAZOLILA ÚTEIS COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS. A presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I) ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo; a um método para fabricar o dito composto e seus usos terapêuticos. A presente invenção ainda se refere a uma combinação de agentes farmacologicamente ativos e uma composição farmacêutica que compreende o dito composto.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRAZOLILA ÚTEIS COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS, SEUS USOS, COMPOSIÇÃO E COMBINAÇÃO FARMACÊUTICAS, E KIT".**

Listagem de Sequências

[0001] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências, que foi enviada eletronicamente no formato ASCII e está incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade. A dita cópia ASCII, criada em 1º de dezembro de 2020, é nomeada PAT058632-WO-PCT02_SL.txt e tem 7192 bytes de tamanho.

Campo da Invenção

[0002] A presente invenção se refere a compostos derivados de pirazolila; o uso dos mesmos para inibir KRAS G12C, HRAS G12C ou NRAS G12C e, em particular, KRAS G12C; métodos para tratar ou prevenir doenças, em particular, câncer, com o uso dos ditos compostos; e processos e intermediários para produzir esses compostos. A invenção também fornece esses compostos derivados de pirazolila para uso no tratamento de câncer e cânceres específicos, conforme definido no presente documento.

Antecedentes da Invenção

[0003] RAS são pequenas GTPases que atuam como interruptores de ligação/desligamento moleculares que adotam estado ativo/inativo quando ligados a GTP/GDP, respectivamente. Em resposta aos fatores de crescimento, fatores de troca de guanina trocam GDP por GTP, ligando Ras. RAS ligado a GTP adota conformações que recrutam proteínas efetoras à membrana plasmática ativando, desse modo, cascatas de sinalização causando crescimento, proliferação e sobrevivência celular. Esses sinais promotores de câncer são muito transitórios e rigidamente controlados. Eles são desligados imediatamente pela atividade de GTPase do próprio RAS,

principalmente devido à aceleração de 100000 vezes por proteínas de ativação de GTPase (GAPs) (Bos JL et al., Cell, Volume 129, Edição 5, 1 de junho de 2007, páginas 865-877). Em contrapartida, mutantes RAS são insensíveis a essas GAPs, fazendo com que os mutantes RAS se situem mais tempo no estado ligado a GTP e deslocamento o ciclo GTP/GDP de acordo com sua taxa de hidrólise intrínseca em direção ao estado ligado.

[0004] Os três genes RAS constituem a família do gene que mais frequentemente sofre mutação em câncer, com mutações RAS encontradas em ~25% de tumores humanos. Entre os 3 parálogos, mutações KRAS são mais frequentes (85% de todos os cânceres desencadeados por RAS), enquanto as mutações NRAS e HRAS são menos frequentemente relatadas (12% e 3%, respectivamente). A maior parte das mutações KRAS ocorre nos resíduos "hotspot" G12, G13 e Q61. As mutações KRAS G12C representam cerca de 12% de todas as mutações KRAS e são prevalecentes em pacientes com câncer de pulmão (~13% de adenocarcinoma de pulmão (LUAC)), ~ 3-5% adenocarcinomas de cólon, frações menores de outros tipos de câncer e em cerca de 20% de adenomas colorretais de polipose associada a MYH (banco de dados COSMIC v80; A. Aime' et al, Cancer genet. 2015, 208:390-5).

[0005] Os pacientes com tumores sólidos positivos para KRAS G12C são apenas insatisfatoriamente tratados com terapias atuais. Não há atualmente inibidores de KRAS G12C, HRAS G12C ou NRAS G12C aprovados para uso terapêutico.

[0006] Desse modo, permanece uma necessidade de desenvolver novas opções para o tratamento de câncer, em particular, tumores cancerígenos que expressam Ras mutante G12C, em particular, para o tratamento de cânceres desencadeados por KRAS, HRAS ou NRAS G12C. Mais particularmente, permanece uma necessidade para o

tratamento de cânceres mutantes KRAS G12C.

[0007] Inibidores de RAS G12C irreversíveis foram anteriormente descritos (por exemplo, WO2014152588, WO2017201161, WO2018/217651 e WO2018119183).

Sumário da Invenção

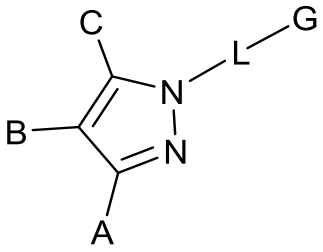
[0008] Os compostos descritos na presente invenção reagem seletivamente e inibem as proteínas mutantes KRAS, HRAS ou NRAS G12C formando-se uma ligação covalente irreversível com a cisteína na posição 12. Isso bloqueia a proteína mutante RAS no estado inativo. A ligação irreversível desses compostos interrompe a sinalização a jusante de K-RAS. Os compostos descritos na presente invenção podem ser usados para o tratamento de câncer, particularmente, o tratamento de um câncer caracterizado por uma mutação KRAS, HRAS ou NRAS G12C, mais particularmente, um câncer caracterizado por uma mutação KRAS G12C.

[0009] A invenção, portanto, fornece compostos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, composições farmacêuticas e combinações das mesmas. Os compostos têm capacidade de se ligar seletivamente e inibir o mutante G12C de KRAS, HRAS ou NRAS, e podem ser úteis para o tratamento de câncer, particularmente, o tratamento de câncer caracterizado por uma mutação KRAS HRAS ou NRAS G12C. A invenção também fornece processos de produção de tais compostos e intermediários úteis na síntese de tais compostos.

[0010] Várias modalidades ou aspectos da invenção são descritos no presente documento.

[0011] É fornecido no presente documento um composto da fórmula (I), conforme definido no presente documento, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente

aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo,



(I).

[0012] Em outra modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (I), conforme definido no presente documento, ou um atropisômero do mesmo, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0013] Em outra modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (I) (ou da subfórmula (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie)), conforme definido no presente documento, ou um atropisômero do mesmo, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0014] Em outra modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (I), conforme definido no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0015] Em outra modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (I) (ou da subfórmula (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie)), conforme definido no presente documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0016] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) (ou da subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie)), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, e um ou

mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

[0017] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), (ou da subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie)), ou uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), (ou da subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie)), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo e, opcionalmente, um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

[0018] Em outra modalidade, a invenção fornece uma combinação, em particular, uma combinação farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I), (ou da subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie)), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, e um ou mais agentes terapeuticamente ativos.

[0019] Em outra modalidade, a invenção fornece uma combinação farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I), (ou da subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie)), ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, e um ou mais agentes terapeuticamente ativos.

[0020] Em uma outra modalidade, a invenção se refere a um método para inibir uma proteína mutante KRAS, HRAS ou NRAS G12C (por exemplo, uma proteína mutante KRAS G12C) em um indivíduo que necessita do mesmo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da

fórmula (I) ou subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie), conforme definido no presente documento, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0021] Em ainda outra modalidade, a invenção se refere a um método para tratar um distúrbio ou doença em um indivíduo que necessita do mesmo, em que o distúrbio ou doença é selecionado dentre câncer, por exemplo, câncer de pulmão (incluindo adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino), câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal) e outros tumores sólidos, e em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), conforme definido no presente documento ou subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0022] Em outra modalidade, a invenção fornece compostos intermediários úteis para produzir os compostos da invenção, assim como métodos para produzir um composto da fórmula (I), conforme definido no presente documento ou da subfórmula do mesmo (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) ou (Ie), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0023] A Figura 1 ilustra o padrão de difração de raios X em pó do

hidrato (Modificação HA) de a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Composto X).

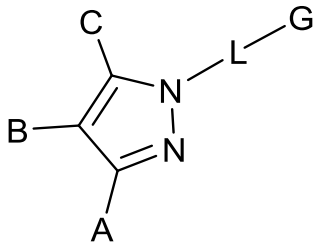
[0024] A Figura 2 ilustra o padrão de difração de raios X em pó do solvato de álcool isopropílico (IPA) de a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Composto X).

[0025] A Figura 3 ilustra o padrão de difração de raios X em pó do solvato de etanol (EtOH) de a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Composto X).

[0026] A Figura 4 ilustra o padrão de difração de raios X em pó do solvato de propilenoglicol de a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Composto X).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0027] A invenção fornece, em um primeiro aspecto, um composto da fórmula (I),



(I)

[0028] A é selecionado dentre o grupo que consiste em

(a) C_5-C_7-cicloalquileno que é não substituído ou substituído por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila;

(b) uma heterociclila insaturada de 5-7 membros contendo uma ligação dupla carbono-carbono e um átomo de oxigênio como membro de anel, em que a dita heterociclila é não substituída ou substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes

independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila, de preferência, 1, 2 ou 3, C_1-C_4-alquila;

(c) C_6-C_{10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 R^{A2};

(d) um anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S como membros de anel, em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de carbono por R^{A3}, e em que um átomo de nitrogênio, quando presente no anel heteroarila, é não substituído ou substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em: C_1-C_4-alquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, C_3-C_6-cicloalquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_p$-Het^{py}, e -$(CH_2)_p$–N(R^9)(R^{10}), (de preferência, em que o dito substituinte é selecionado dentre o grupo que consiste em flúor-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, ou –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila);

(e) um anel heteroarila de 8-10 contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre ou um anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico, em que o dito anel heteroarila ou anel heterobicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e em que o anel heterobicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes

independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}; e

em que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

em que A é ligado ao restante do composto da Fórmula (I) por um átomo de carbono em A que é hibridizado por sp^2;

em que

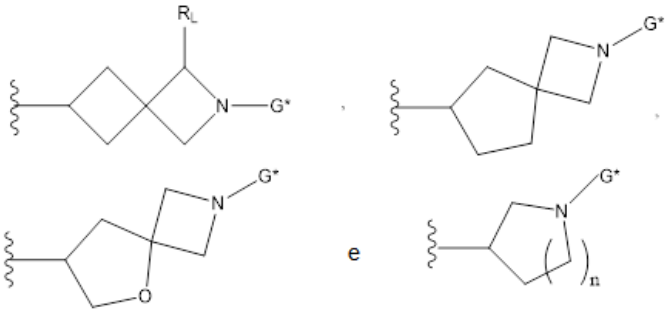
B é selecionado dentre o grupo que consiste em B^1 e B^2,

em que B^1 é C_{6-10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2, 3 ou 4 R^{Ba};

B^2 é uma heteroarila de 6-13 membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que B^2 é não substituído ou substituído por 1, 2, 3 ou 4 R^{Bb};

C é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila (de preferência, metila), C_3-C_5 cicloalquila (de preferência, ciclopropila), flúor-C_1-C_3 alquila (de preferência, CHF_2 ou CF_3), ciano, –CH_2–CN, –CH(CN)-CH_3, –CH_2–OH, –CH(OH)-CH_3 e halo;

L é selecionado dentre o grupo que consiste em:

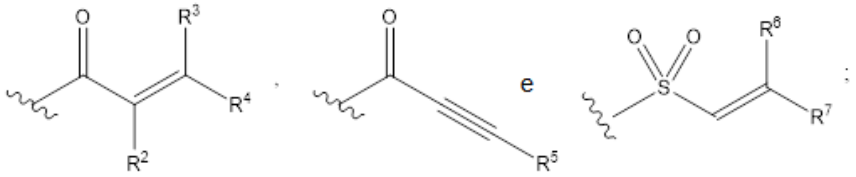


em que n é 1, 2 ou 3,

R_L é selecionado dentre hidrogênio, metila, etila, $–CH_2–CN$ e $–CH_2–OH$, em que

G* representa o ponto de ligação a G;

G é selecionado dentre o grupo que consiste em



em que

R^2 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_3 alquila, -C(O)-C_1-C_3-alquila e flúor;

R^3 é hidrogênio;

R^4 é selecionado dentre hidrogênio, metila, $–CH_2F$, $–CH_2$-OCH_3 e $–CH_2$-$N(CH_3)_2$;

R^5 é selecionado dentre hidrogênio e metila;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é selecionado dentre hidrogênio e metila;

em que R^{A2} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em: NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquilóxi, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-

alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}, (de preferência, dentre o grupo que consiste em NR^9R^{10}, ciano, C_1-C_4-alquila, flúor, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py} e –C(=O)-NR^9R^{10});

em que R^{A3} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em oxo, NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquilóxi, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}, $(CH_2)_p$–NR^9R^{10} (de preferência, dentre o grupo que consiste em NR^9R^{10}, ciano, C_1-C_4-alquila, flúor, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^{py} e -$(CH_2)_p$-Het^{py});

em que R^{A4} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em ciano, CO_2H, halo, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, hidróxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, NR^9R^{10}, (N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, (N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquilóxi, –(CO)-C_1-C_4-alquila e R^9R^{10}N-C_1-C_4-alquil-óxi-(CO)-C_1-C_4-alquila;

em que

p é 1 ou 2 ou 3;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ou 7 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tal como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono, e em que o dito anel heterocíclico é ainda opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o átomo de nitrogênio, se presente no dito heterociclo, é ainda opcionalmente substituído por R^{10} (de preferência, C_1-C_4-alquila (tal como, metila));

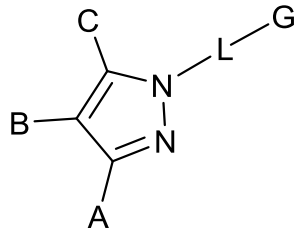
ou Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados dentre NR^9R^{10}, –C(=O)-NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, ciano, OH e C_1-C_4-alcóxi;

cada R^{Ba} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidróxi, NH_2, C_1-C_4-alquila e halo;

cada R^{Bb} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ciclopropila, flúor-C_1-C_3-alquila (de preferência, CHF_2 ou CF_3), ciano, halo (de preferência, flúor ou cloro), NH_2 e C_1-C_3-alcóxi (de preferência, metóxi),

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0029] A invenção fornece, em um segundo aspecto, um composto da fórmula (I),



(I)

[0030] A é selecionado dentre o grupo que consiste em

(a) C_5-C_7-cicloalquileno que é não substituído ou substituído por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila;

(b) heterociclila insaturada de 5-7 membros contendo uma ligação dupla carbono-carbono e um átomo de oxigênio como membro de anel, em que a dita heterociclila é não substituída ou substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila, de preferência, 1, 2 ou 3, C_1-C_4-alquila;

(c) C_6-C_{10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 R^{A2};

(d) anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S como membros de anel, em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de carbono por R^{A3}, e em que um átomo de nitrogênio, quando presente no anel heteroarila, é não substituído ou substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em: C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, C_3-C_6-cicloalquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, $–(CH_2)_p$-Het^{py}, e -$(CH_2)_p$–$N(R^9)(R^{10})$, (de preferência, em que o dito substituinte é selecionado dentre o grupo que consiste em flúor-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-

cicloalquila, ou –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila);

(e) anel heteroarila de 8-10 contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, ou anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e grupo 0-1 $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico, em que o dito anel heteroarila ou anel heterobicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e em que o anel heterobicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}; e

em que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

em que A é ligado ao restante do composto da Fórmula (I) por um átomo de carbono em A que é hibridizado por sp^2;

em que

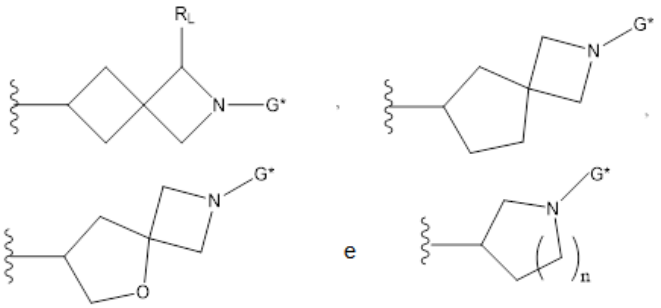
B é selecionado dentre o grupo que consiste em B^1 e B^2,

em que B^1 é C_{6-10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2, 3 ou 4 R^{Ba};

B^2 é uma heteroarila de 6-13 membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que B^2 é não substituído ou substituído por 1, 2, 3 ou 4 R^{Bb};

C é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila (de preferência, metila), C_3-C_5 cicloalquila (de preferência, ciclopropila), flúor-C_1-C_3 alquila (de preferência, CHF_2 ou CF_3), ciano, –CH_2–CN, –CH(CN)-CH_3, –CH_2–OH, –CH(OH)-CH_3 e halo;

L é selecionado dentre o grupo que consiste em:

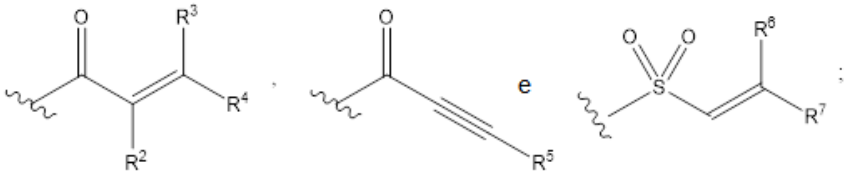


em que n é 1, 2 ou 3,

R_L é selecionado dentre hidrogênio, metila, etila, –CH_2–CN e –CH_2–OH, em que

G* representa o ponto de ligação a G;

G é selecionado dentre o grupo que consiste em



em que

R^2 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_3 alquila, -C(O)-C_1-

C_3-alquila e flúor;

R^3 é hidrogênio;

R^4 é selecionado dentre hidrogênio, metila, $–CH_2F$, $–CH_2$-OCH_3 e $–CH_2$-$N(CH_3)_2$;

R^5 é selecionado dentre hidrogênio e metila;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é selecionado dentre hidrogênio e metila;

em que R^{A2} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em: NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquilóxi, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}, (de preferência, dentre o grupo que consiste em NR^9R^{10}, ciano, C_1-C_4-alquila, flúor, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py} e –C(=O)-NR^9R^{10});

em que R^{A3} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em oxo, NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquilóxi, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}, $(CH_2)_p$–NR^9R^{10} (de preferência, dentre o grupo que consiste em NR^9R^{10}, ciano, C_1-C_4-alquila, flúor, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-

alquilóxi, Het^{py} e -$(CH_2)_p$-Het^{py});

em que R^{A4} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em ciano, CO_2H, halo, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, hidróxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, NR^9R^{10}, $(N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $(N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquilóxi, –(CO)-C_1-C_4-alquila e R^9R^{10}N-C_1-C_4-alquil-óxi-(CO)-C_1-C_4-alquila;

em que

p é 1 ou 2 ou 3;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ou 7 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tal como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono, e em que o dito anel heterocíclico é ainda opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o átomo de nitrogênio, se presente no dito heterociclo, é ainda opcionalmente substituído por R^{10} (de preferência, C_1-C_4-alquila (tal como, metila));

ou Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes

independentemente selecionados dentre NR^9R^{10}, $–C(=O)-NR^9R^{10}$, halo, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, ciano, OH e C_1-C_4-alcóxi;

cada R^{Ba} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidróxi, NH_2, C_1-C_4-alquila e halo;

cada R^{Bb} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ciclopropila, flúor-C_1-C_3-alquila (de preferência, CHF_2 ou CF_3), ciano, halo (de preferência, flúor ou cloro), NH_2 e C_1-C_3-alcóxi (de preferência, metóxi),

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0031] Quando o termo "de preferência" é mencionado no presente relatório descritivo, outras modalidades da invenção se referem especialmente a um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, em que todas as porções químicas ou características especificamente mencionadas após o termo "de preferência" substituem o termo mais geral imediatamente anterior àquele(s) que eles especificam.

[0032] Em um outro aspecto, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, para uso como um medicamento.

[0033] Em um outro aspecto, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um

atropisômero do mesmo, para uso no tratamento de um distúrbio ou uma doença (por exemplo, um câncer) mediada por uma mutação KRAS, NRAS ou HRAS G12C, por exemplo, uma mutação KRAS G12C.

[0034] Em um outro aspecto, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, por exemplo, um câncer mediado por uma mutação KRAS, NRAS ou HRAS G12C.

[0035] Em um outro aspecto, é fornecido um método para tratar um distúrbio ou um câncer em um indivíduo que necessita do mesmo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0036] Em um outro aspecto, é fornecido um método para tratar um distúrbio ou doença, por exemplo, um câncer que é selecionado dentre câncer de pulmão (incluindo adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino), câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal) e um tumor sólido, em um indivíduo que necessita do mesmo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), conforme definido no presente documento, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0037] Em um outro aspecto, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, para uso no tratamento de câncer, por exemplo, câncer de pulmão (incluindo adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino), câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal) e um tumor sólido.

[0038] Em um outro aspecto, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, para uso no tratamento de câncer, por exemplo, câncer de pulmão (incluindo adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino), câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal) e um tumor sólido, em que o câncer é mutante KRAS, NRAS ou HRAS G12C, tipicamente em que o câncer é mutante KRAS G12C.

[0039] Em um outro aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0040] Em um outro aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, para uso como um medicamento.

[0041] Em um outro aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, para uso no tratamento de câncer, por exemplo, câncer de pulmão (incluindo adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino), câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal) e um tumor sólido, opcionalmente em que o câncer é mutante KRAS, NRAS ou HRAS G12C.

[0042] Em um outro aspecto, é fornecida uma combinação que compreende um composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, e um ou mais agentes terapeuticamente ativos.

[0043] Em um outro aspecto, é fornecido um método para a fabricação do composto da fórmula (I), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0044] A menos que especificado de outro modo, e a menos que o contexto indique claramente de outro modo, os termos "um composto da presente invenção" ou "compostos da invenção" ou "compostos da fórmula (I)" ou "um composto da fórmula (I)", incluem um composto ou compostos da fórmula (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) e (Ie), e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, assim como todos os estereoisômeros (incluindo diastereoisômeros e enantiômeros), atropisômeros, rotâmeros, tautômeros, e compostos isotopicamente marcados (incluindo substituições de deutério), assim como, porções químicas inerentemente formadas.

[0045] Será entendido que os compostos preparados como intermediários também podem ser considerados como compostos da invenção.

[0046] Compostos da fórmula 2(a), (2b*), (2c*) e (2d*), e sais dos mesmos, desse modo, também são considerados como compostos da invenção.

[0047] Desse modo, a menos que especificado de outro modo, e a menos que o contexto indique claramente de outro modo, os termos "um composto da fórmula (I)" ou "um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo", incluem um estereoisômero de um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) e (Ie), ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero de um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) e (Ie), ou um sal

farmaceuticamente aceitável de um atropisômero um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) e (Ie).

[0048] Os compostos da fórmula (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) e (Ie) incluem todos os estereoisômeros, incluindo diastereoisômeros, atropisômeros, enantiômeros, misturas dos mesmos e misturas racêmicas, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos da fórmula 2(a), (2b*), (2c*) e (2d*) também incluem todos os estereoisômeros, incluindo diastereoisômeros, atropisômeros, enantiômeros, misturas dos mesmos e misturas racêmicas, incluindo sais dos mesmos.

[0049] Quando um isômero (por exemplo enantiômero, diastereômero, atropisômero ou isômero geométrico) tem atividade intrínseca mais alta como um inibidor de proteína mutante RAS G12C que seu isômero oposto, o isômero mais ativo é tipicamente preferencial.

[0050] A presença de diastereoisômeros pode ser identificada por uma pessoa versada na técnica com ferramentas, tal como, RMN. A separação de diastereoisômeros pode ser realizada por uma pessoa versada na técnica com o uso de métodos cromatográficos, como ferramentas, tais como, HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência), Cromatografia de Camada Fina, SFC (Cromatografia de Fluido Supercrítico), GC (Cromatografia Gasosa) ou técnicas de recristalização. A separação de enantiômeros pode ser realizada por uma pessoa versada na técnica com ferramentas, tais como, HPLC quiral, SFC quiral, GC quiral.

[0051] Compostos da presente invenção, em particular, compostos de biarila ortossubstituídos podem exibir isomerismo conformacional, rotacional, no presente documento, denominados como atropisômeros (Eliel, E. e Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., páginas 1142-55). Em alguns casos,

dependendo dos substituintes na porção química de anel biarila, tais compostos de biarila da presente invenção exibem atropisomerismo.

[0052] Desse modo, os compostos da fórmula (I) e subfórmulas (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) e (Ie) e suas misturas isoméricas (incluindo misturas diastereoméricas, misturas enantioméricas e misturas racêmicas), também fazem parte da invenção. De modo semelhante, as misturas "diastereomericamente enriquecidas" ou misturas "enantiomericamente enriquecidas" dos compostos da fórmula (I), e subfórmulas (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) e (Ie) também fazem parte da invenção.

[0053] A presente invenção também fornece uma forma cristalina do composto X, conforme definido no presente documento, tal como, a forma cristalina de hidrato (Modificação HA), ou a forma cristalina de solvato de álcool isopropílico (IPA), ou a forma cristalina de solvato de etanol (EtOH) ou a forma cristalina de solvato de propilenoglicol do Composto X.

[0054] A presente invenção também fornece uma forma cristalina do Composto X, conforme definido no presente documento, que tem um espectro de difração de raios X em pó substancialmente igual ao espectro de difração de raios X em pó mostrado na Figura 1, Figura 2, Figura 3 ou Figura 4.

[0055] As seguintes definições também se aplicam, a menos que fornecidas ou evidentes de outro modo a partir do contexto:

Conforme usado no presente documento, o termo "halogênio" (ou halo) se refere a flúor, bromo, cloro ou iodo. Grupos e porções químicas substituídos por halogênio, tal como, alquila substituída por halogênio (haloalquila) podem ser mono, poli ou per-halogenados. Cloro e flúor são substituintes halo preferenciais em grupo alquila ou cicloalquila, com flúor sendo mais preferencial, a menos que especificado de outro modo. Flúor, cloro e bromo, são frequentemente preferenciais em grupos arila ou heteroarila, com flúor sendo mais preferencial, a menos

que especificado de outro modo.

[0056] Conforme usado no presente documento, o termo "heteroátomos" se refere a átomos de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S), em particular, nitrogênio ou oxigênio, a menos que fornecidos de outro modo.

[0057] Quando múltiplos substituintes estão presentes, os substituintes são independentemente selecionados, a menos que indicado de outro modo, assim, quando 2 ou 3 substituintes estão presentes, por exemplo, aqueles substituintes podem ser iguais ou diferentes.

[0058] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4-alquila" se refere a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, que não contém nenhuma insaturação, que tem de um a quatro átomos de carbono e que está ligado ao restante da molécula por uma ligação simples. Exemplos de C_1-C_4-alquila incluem, porém, sem limitação, metila, etila, *n*-propila, 1-metiletila (*iso*-propila) e *n*-butila. Um exemplo preferencial é metila.

[0059] Um radical C_1-C_4-alquila quando substituído por oxo inclui uma –C(O)-C_1-C_3-alquila quando a porção carbonila do substituinte é ligada ao restante da molécula.

[0060] Conforme usado no presente documento, o termo "hidróxi-C_1-C_4-alquila" se refere a um radical C_1-C_4-alquila, conforme definido acima, em que um dos átomos de hidrogênio do radical C_1-C_4-alquila é substituído por OH. Exemplos de hidróxi-C_1-C_4-alquila incluem, porém, sem limitação, hidróxi-metila, 2-hidróxi-etila, 2-hidróxi-propila, 3-hidróxi-propila e 2-hidróxi-2-metil-propila.

[0061] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4alcóxi" se refere a um radical da fórmula -OR_a em que R_a é um radical C_1-C_4alquila conforme geralmente definido acima. Exemplos de C_1-C_4-

alcóxi incluem, porém, sem limitação, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e butóxi.

[0062] Conforme usado no presente documento, o termo "hidróxi-C_1-C_4-alcóxi" se refere a um radical C_1-C_4-alcóxi, conforme definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do radical C_1-C_4-alcóxi é substituído por OH. Exemplos de hidróxi-C_{1-4}alcóxi incluem, porém, sem limitação, hidroximetóxi, hidroxietóxi, 2-hidroxipropóxi.

[0063] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4-alquilóxi" se refere a um radical "C_1-C_4-alquila", conforme definido acima, em que o dito radical é ligado por um átomo de oxigênio ao restante da molécula.

[0064] Conforme usado no presente documento, um substituinte "hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi" se refere a um radical hidróxi-C_1-C_4-alquila, conforme definido acima, que é ligado por um átomo de oxigênio ao restante da molécula. Exemplos de hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi incluem, porém, sem limitação, hidroximetóxi, hidroxietóxi, 2-hidroxipropóxi.

[0065] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4 alquila" se refere a um radical C_1-C_4-alquila, conforme definido acima, em que um dos átomos de hidrogênio do radical C_1-C_4-alquila é substituído por C_1-C_4-alcóxi.

[0066] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila" se refere a um radical C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, conforme definido acima, em que no presente documento pelo menos um dos átomos de hidrogênio do radical C_1-C_4-alquila é substituído por OH.

[0067] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi" se refere a um radical "C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila", conforme definido acima, em que o dito radical é ligado por um átomo de oxigênio ao restante da molécula.

[0068] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4-

alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi" se refere a um radical da fórmula C_1-C_4-alquil-C(=O)-O-C_1-C_4-alquil-O–, em que o dito radical é ligado pelo último átomo de oxigênio ao restante da molécula.

[0069] Conforme usado no presente documento, o termo "haloalquila" se refere a uma alquila, conforme definido no presente documento, que é substituída por um ou mais radicais halo, conforme definido no presente documento. A haloalquila pode ser mono-haloalquila, di-haloalquila, tri-haloalquila ou poli-haloalquila incluindo per-haloalquila. Uma mono-haloalquila pode ter um iodo, bromo, cloro ou flúor dentro do grupo alquila. Cloro e flúor são preferenciais nos grupos alquila ou cicloalquila.

[0070] Conforme usado no presente documento, o termo "flúor-alquila" se refere a uma alquila, conforme definido no presente documento, que é substituída por um ou mais fluoros. Exemplos não limitantes de flúor-C_1-C_4-alquila incluem trifluorometila, 1,1-difluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-fluoropropila, 3,3-difluoropropila e 1-fluorometil-2-fluoroetila. Grupos fluoroalquila preferenciais, a menos que especificado de outro modo, incluem grupos metila e etila monofluoro, difluoro e trifluoro substituídos, por exemplo CF_3, CF_2H, CFH_2 e CH_2CF_3.

[0071] Conforme usado no presente documento, o termo "fluoroalcóxi" se refere a um alcóxi, conforme definido no presente documento, que é substituído por um ou mais fluoros.

[0072] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4alquilamino" se refere a um radical da fórmula -NH-R_a em que R_a é um radical C_1-C_4 alquila conforme definido acima.

[0073] Conforme usado no presente documento, o termo "di-C_1-C_4-alquilamino" se refere a um radical da fórmula –-N(R_a)-R_a em que cada R_a é um radical C_1-C_4-alquila, que pode ser igual ou diferente, conforme definido acima.

[0074] Conforme usado no presente documento, um substituinte "NR^9R^{10}" ou "$N(R^9)(R^{10})$" se refere a um radical da fórmula "$–N(R^9)(R^{10})$" em que o dito radical é ligado ao restante da molécula pelo átomo de nitrogênio ao qual um grupo R^9 e um grupo R^{10} também são ligados, e em que R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, e são conforme definidos no presente documento.

[0075] Conforme usado no presente documento, o termo "$R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquila" ou "$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila" se refere a um radical C_1-C_4 alquila, conforme definido acima, em que um dos átomos de hidrogênio do radical C_1-C_4-alquila é substituído por $–N(R^9)(R^{10})$.

[0076] Conforme usado no presente documento, o termo " $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquilóxi" ou "$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquilóxi" se refere a um radical $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquila (ou radical $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila), conforme definido acima, que é ligado por um átomo de oxigênio ao restante da molécula.

[0077] Conforme usado no presente documento, o termo "$N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alcóxi" se refere a um radical C_1-C_4 alcóxi, conforme definido acima, em que um dos átomos de hidrogênio do radical C_1-C_4-alcóxi é substituído por $–N(R^9)(R^{10})$.

[0078] Conforme usado no presente documento, o termo "-SO_2-C_1-C_4-alquila" se refere a um radical C_1-C_4-alquila, conforme definido acima, que é ligado ao restante da molécula por meio de um ligante $–S(=O)_2–$.

[0079] Conforme usado no presente documento, o termo "-SO_2-C_3-C_4-cicloalquila" se refere a um radical C_3-C_4-cicloalquila, conforme definido abaixo, que é ligado ao restante da molécula por meio de um ligante $–S(=O)_2–$.

[0080] Conforme usado no presente documento, o termo "hidróxi-C_{1-4}-alcóxi" se refere a um radical C_{1-4}-alcóxi, conforme definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do radical C_{1-4}-alcóxi

é substituído por OH. Exemplos de hidróxi-C_1-C_6alcóxi incluem, porém, sem limitação, hidroximetóxi, hidroxietóxi, 2-hidroxipropóxi.

[0081] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4 alcóxi-C_1-C_4 alquila" se refere a um radical C_{1-4} alquila, conforme definido acima, em que um dos átomos de hidrogênio do radical C_{1-4} alquila é substituído por C_1-C_4-alcóxi.

[0082] Conforme usado no presente documento, o termo "C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi" se refere a uma "C_1-C_4 alcóxi-C_1-C_4 alquila" conforme definido acima, em que o dito radical é ligado ao restante da molécula por um átomo de oxigênio.

[0083] Conforme usado no presente documento, o termo "C(O)-NR^9R^{10}" se refere a um radical da fórmula –R_{a1}-NR^9R^{10} em que R_{a1} é um radical carbonila, "NR^9R^{10}" é conforme definido acima e R^9 e R^{10} podem ser iguais ou diferentes, e são conforme definidos no presente documento.

[0084] Conforme usado no presente documento, o termo "C(O)C_1-C_4-alquila" se refere a um radical da fórmula –R_{a1}-C_1-C_4-alquila, em que R_{a1} é um radical carbonila e C_1-C_4-alquila é conforme definido acima.

[0085] Conforme usado no presente documento, o termo "cicloalquila" se refere a um radical de anel carbocíclico saturado. C_3-C_7 cicloalquila é qualquer tal radical de anel contendo 3 a 7 átomos de carbono, tais como, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

[0086] Conforme usado no presente documento, o termo "cicloalquileno" se refere a um radical de anel carbocíclico não aromático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, de preferência, uma ligação dupla carbono-carbono. O termo "cicloalquileno monocíclico" se refere a um radical de anel carbocíclico monocíclico não aromático contendo pelo menos uma ligação dupla

carbono-carbono, de preferência, uma ligação dupla carbono-carbono. O termo inclui, porém, sem limitação "C_5-C_7–cicloalquileno" que é um radical de anel carbocíclico não aromático contendo 5 a 7 átomos de carbono e uma ligação dupla C-C. Exemplos de grupos cicloalquileno adequados são anel carbocíclico não aromático contendo 5 a 7 átomos de carbono e uma ou mais ligações duplas C-C, tais como, ciclopentenila, ciclo-hexenila (por exemplo, ciclohex-1-en-1-ila, ciclo-hex-2-en-1-ila, ciclo-hex-3-en-1-ila).

[0087] Conforme usado no presente documento, o termo "arila" se refere a um grupo hidrocarboneto aromático que tem 6-14 átomos de carbono na porção de anel. Tipicamente, arila é arila monocíclica, bicíclica ou tricíclica que tem 6-14 átomos de carbono, frequentemente, 6-10 átomos de carbono, por exemplo, fenila ou naftila. Fenila é algumas vezes preferencial. Além disso, o termo "arila", conforme usado no presente documento, se refere a um substituinte aromático que pode ser um único anel aromático ou vários anéis aromáticos que são fundidos entre si. Exemplos não limitantes incluem fenila, naftila e 1,2,3,4-tetra-hidronaftila, desde que tetra-hidronaftila seja conectada à fórmula que é descrita através de um carbono do anel aromático do grupo tetra-hidronaftila.

[0088] O termo "C_6-C_{10} arila" se refere a um grupo fenila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila ou naftila. Um exemplo de uma C_6-C_{10} arila adequada é um grupo fenila. O termo "fenila" se refere a um radical da fórmula -C_6H_5. Na fenila substituída, um ou mais ou os átomos de hidrogênio em -C_6H_5 são substituídos por um substituinte ou por substituintes, especialmente, qualquer um descrito no presente documento.

[0089] Conforme usado no presente documento, o termo "heterociclila" ou "anel heterocíclico" se refere a um radical heterocíclico que é saturado ou parcialmente insaturado, porém, não aromático, e pode ser um anel monocíclico ou policíclico, incluindo um sistema de

anel bicíclico fundido ou em ponte. Um heterociclo ou heterociclila contém pelo menos um átomo não carbono como um membro de anel, tipicamente N, O ou S, a menos que especificado de outro modo. A menos que especificado de outro modo, um grupo heterociclila tem 3 a 10 e, de preferência, 4 a 7 átomos de anel; em que um ou mais, de preferência, um a quatro, especialmente 1, 2 ou 3 átomos de anel são heteroátomos independentemente selecionados dentre O, S e N (os átomos de anel restantes sendo, portanto, carbono). Quando o heterociclo contém S ou N como heteroátomos, o S pode estar presente como grupos SO ou SO_2 e o N pode estar presente como o N-óxido, quando a valência permitir.

[0090] Uma heterociclila insaturada pode ter uma ou duas ligações duplas, porém, não é aromática. De preferência, a menos que descritos como insaturados, os grupos heterociclila nos compostos da invenção são anéis únicos saturados. De preferência, um grupo heterociclila tem um ou dois heteroátomos como átomos de anel e, de preferência, os heteroátomos não são diretamente conectados entre si. Exemplos de heterociclos incluem tetra-hidrofurano (THF), di-hidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetra-hidropirano, di-hidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina e similares.

[0091] O termo "heterociclila insaturada de 5-7 membros" se refere a um radical de anel contendo 5 a 7 átomos de anel que compreendem 1, 2, ou 3, heteroátomos individualmente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, (opcionalmente, que compreende adicionalmente grupos, tais como, –S(=O)– e –$S(=O)_2$–) e contendo uma ou mais ligação duplas C-C, de preferência, uma ligação dupla C-C. O termo inclui um radical de anel monocíclico não aromático de 5, 6 ou 7-membros contendo uma ou mais ligações duplas C-C, de

preferência, uma ligação dupla C-C, e 1, 2, ou 3 heteroátomos individualmente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, de preferência, um oxigênio. Exemplos de heterociclilas insaturadas de 5-7 membros incluem, porém, sem limitação, radicais monocíclicos não aromáticos de 6 membros contendo um oxigênio e uma ligação dupla C-C, tal como, 3,4-di-hidro-2-H-piranila, 5,6-di-hidro-2H-piranila e 2H-piranila.

[0092] O termo "heteroarila" é um radical de anel aromático monocíclico ou bicíclico de 5-14 membros, tipicamente 5-10 membros que compreende 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos individualmente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre no radical de anel. Tipicamente, a heteroarila é um sistema de anel de 5-10 membros, por exemplo, um grupo monocíclico de 5-6 membros ou bicíclico de 8-10 membros. Grupos heteroarila típicos incluem 2- ou 3-tienila, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-pirrolila, 2-, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4-, ou 5- pirazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 3- ou 5-(1,2,4-triazolila), 4- ou 5-(1,2, 3-triazolila), 1- ou 2- ou 3-tetrazoila, 2-, 3- ou 4-piridila, 3- ou 4-piridazinila, 2-pirazinila e 2-, 4-, ou 5-pirimidinila.

[0093] Uma heteroarila é um grupo heteroarila que tem um ou mais substituintes, tipicamente 1, 2 ou 3 substituintes, no anel heteroarila que substitui um átomo de hidrogênio que se situa na heteroarila não substituída.

[0094] O termo "heteroarila de 5-6 membros" é um radical de anel monocíclico aromático que compreende 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos individualmente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. O termo inclui um radical de anel aromático de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S como membros de anel, de preferência, 1-2 átomos de nitrogênio ou 1 átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre. O termo inclui anéis de 6 membros

em que existe um tautômero aromático como, por exemplo, no caso para o sistema 1H-piridin-2-ona. Exemplos de grupos heteroarila de 5-6 membros adequados incluem, porém, sem limitação, 2- ou 3-tienila, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-pirrolila, 2-, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4-, ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 3- ou 5-(1,2,4-triazolila), 4- ou 5-(1,2, 3-triazolila), 1- ou 2- ou 3-tetrazoila, 2-, 3- ou 4-piridila, 3- ou 4-piridazinila, 2-pirazinila e 2-, 4-, ou 5-pirimidinila.

[0095] O termo "heteroarila de 8-10 membros" é um radical de anel bicíclico aromático que compreende 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos individualmente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos não limitantes incluem 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-indolizinila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-isoindolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila e 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila. Exemplos de heteroarila de 8-10 membros incluem, porém, sem limitação: pirrolo[2,3-b]piridinila, pirrolo[2,3-c]piridinila, pirrolo[3,2-c]piridinila, pirrolo[3,2-b]piridinila, benzofuranila, benzotiofenila, indolila, isoindolila, indolininila, benzimidazolila, indazolila.

[0096] O termo "heterobiciclila parcialmente insaturada de 8-10 membros" ou "anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros" inclui (a) uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-3 ou 1-2 átomos de nitrogênio fundidos a um segundo anel para formar um sistema de anel 5,5-, 5,6-, 6,5- ou 6-6 e (b) um anel fenila fundido a um segundo anel contendo pelo menos um heteroátomo ou grupo de heteroátomos para formar um sistema de anel 6,5- ou 6-6.

[0097] O termo "anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico" é um radical bicíclico de 8-10 membros que consiste em:

(i) anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que o anel heteroarila é fundido a um anel carbocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que incorpora opcionalmente um ou dois átomos ou grupos independentemente selecionados dentre 1-2 átomos de oxigênio, 1 átomo de enxofre e grupo 0-1 $S(=O)_2$ na porção não aromática do anel, ou

(ii) um anel fenila em que o anel fenila é fundido a um anel carbocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que incorpora 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$

(por exemplo, 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio; ou 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio; 1 átomo de oxigênio; ou 1 átomo de enxofre; ou grupo 1–$S(=O)_2$) na porção não aromática do anel,

desde que o ponto de ligação do anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros ao restante da molécula se situe na heteroarila de 5-6 membros ou no anel fenila.

[0098] O radical heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes, conforme descrito no presente documento, e é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo (exceto nos anéis aromáticos).

[0099] Em uma modalidade, o termo "anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros" é um radical de anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros que consiste em anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio ou que consiste em um anel fenila em que o anel fenila ou o anel heteroarila é fundido a um anel carbocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que incorpora opcionalmente

1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio; ou 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio;1 átomo de oxigênio; ou 1 átomo de enxofre; ou 1 grupo selecionado dentre –S(=O)– e –S(=O)$_2$–, na porção não aromática do anel, desde que o ponto de ligação do anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros ao restante da molécula se situe na heteroarila de 5-6 membros ou no anel fenila. O radical de anel bicíclico é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes, conforme descrito no presente documento, e é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo (exceto nos anéis aromáticos). Desse modo, o termo "heterobiciclila parcialmente insaturada de 8-10 membros" inclui (a) uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-2 átomos de nitrogênio fundidos a um segundo anel para formar um sistema de anel 5,5-, 5,6-, 6,5- ou 6-6 e (b) um anel fenila fundido a um segundo anel para formar um sistema de anel 6,5- ou 6-6.

[0100] Exemplos de "anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros" e "anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e grupo 0-1 S(=O)$_2$ no anel heterobicíclico" incluem, porém, sem limitação: indolinila (por exemplo, indolin-5-ila), isoindolinila (por exemplo, isoindolin-5-ila), di-hidrobenzofuranila (por exemplo 2,3-di-hidrobenzofuran-6-ila), di-hidroisobenzofuranila (por exemplo 1,3-di-hidroisobenzofuran-5-ila), tetra-hidroindazolila, tetra-hidrobenzimidazolila (por exemplo 4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-benzimidazol-5-ila), tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinoxalinila, di-hidrobenzimidazolila (por exemplo, 2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ila), di-hidrobenzotiofenila (por exemplo, 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofen-5-ila), dióxido de di-hidrobenzotiofenila (por exemplo, 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofen-5-ila), di-hidropirrolopirazolila (por exemplo, 5,6-di-hidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-

3-ila), isoindolinonila (por exemplo, isoindolin-1-ona-5-ila), indolinonila (por exemplo, indolin-2-ona-5-ila), benzofuranonila (por exemplo, benzofuran-2(3*H*)-ona-6-ila), isobenzofuranonila (por exemplo, isobenzofuran-1(3*H*)-ona-6-ila) e similares. De preferência, o anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros ou o "anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico" é selecionado dentre indolinila (por exemplo, indolin-5-ila), isoindolinila (por exemplo, isoindolin-5-ila), di-hidrobenzofuranila (por exemplo, 2,3-di-hidrobenzofuran-6-ila), di-hidroisobenzofuranila (por exemplo, 1,3-di-hidroisobenzofuran-5-ila), di-hidrobenzimidazolila (por exemplo, 2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ila), di-hidrobenzotiofenila (por exemplo 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofen-5-ila, 2,3-di-hidrobenzo[b]tiofen-6-ila), dióxido de di-hidrobenzotiofenila (por exemplo, 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofen-5-ila), di-hidropirrolopirazolila (por exemplo, 5,6-di-hidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-ila), isoindolinonila (por exemplo, isoindolin-1-ona-5-ila), indolinonila (por exemplo, indolin-2-ona-5-ila), benzofuranonila (por exemplo, benzofuran-2(3*H*)-ona-6-ila), isobenzofuranonila (por exemplo, isobenzofuran-1(3*H*)-ona-6-ila).

[0101] O termo "ciano" se refere ao radical –CN.

[0102] O termo "amino" se refere ao radical —NH_2.

[0103] O termo "hidróxi" se refere ao radical —OH.

[0104] O termo "oxo" se refere ao radical ═O.

[0105] Em geral, para grupos que compreendem dois ou mais subgrupos, o último grupo nomeado é o ponto de fixação do radical, por exemplo, "alquilarila" significa um radical monovalente da Fórmula alquil-arila-, enquanto "arilalquila" significa um radical monovalente da Fórmula aril-alquila-.

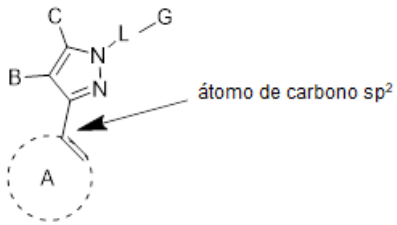
[0106] Para grupos que começam com um hífen (-) ou (–), é o grupo que segue imediatamente o hífen que é o ponto de ligação ao restante da molécula. Por exemplo, $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila se refere a um radical C_{3-4}-cicloalquila que é ligado ao restante da molécula por meio de um ligante de metileno ou etileno.

[0107] Conforme usado no presente documento, o termo "substituído por um ou mais substituintes" inclui substituído por 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes. De preferência, o mesmo inclui 1 substituinte ou 2 ou 3 substituintes. Para evitar dúvidas, esse termo também inclui casos em que 2 ou 3 substituintes podem estar presentes no mesmo átomo de carbono que a valência permitir.

[0108] O uso de qualquer um dos e todos os exemplos, ou linguagem exemplificativa (por exemplo, "como"), fornecidos no presente documento, se destina meramente a iluminar melhor a invenção e não coloca uma limitação no escopo da invenção de outra forma reivindicada.

[0109] O termo "substituído por 1, 2 ou 3 substituintes" deve ser interpretado de modo correspondente.

[0110] Pela expressão "A é ligado ao restante do composto da Fórmula (I) por um átomo de carbono em A que é hibridizado por sp^2", isso pode ser representado pelo seguinte diagrama



[0111] Quando "heteroátomo" ou "heteroátomos" são mencionados para um anel, esse se refere aos heteroátomos de anel (em que NH também deve ser considerado como heteroátomo que pode se situar no lugar de "N").

[0112] Conforme usado no presente documento, o termo "grupo

protetor de nitrogênio" (PG) em um composto descrito no presente documento, em um composto da fórmula (2a), (2b*), (2c*) e (2d*), ou nos Esquemas, se refere a um grupo que deve proteger os grupos funcionais relacionados contra reações secundárias indesejadas, tais como, acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise e reações similares. O mesmo pode ser removido sob condições de desproteção. Dependendo do grupo protetor usado, a pessoa versada na técnica sabe como remover o grupo protetor para obter a grupo NH_2 amina livre com referência aos procedimentos conhecidos. Esses incluem referência a livros de química orgânica e procedimentos de literatura, tais como, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" e em "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry).

[0113] Grupos protetores de nitrogênio preferenciais incluem: C_1-C_6alquila (por exemplo, terc-butila), de preferência, C_1-C_4alquila, mais preferencialmente, C_1-C_2alquila, mais preferencialmente, C_1-alquila que é mono-, di- ou tri-substituída por trialquilsilil-C_1-C_7alcóxi (por exemplo, trimetilsilietóxi),

arila, de preferência, fenila, ou um grupo heterocíclico (por exemplo, benzila, cumila, benzidrila, pirrolidinila, tritila, pirrolidinilmetila, 1-metil-1,1-dimetilbenzila, (fenil)metilbenzeno), em que o anel arila ou o grupo heterocíclico é não substituído ou substituído por um ou mais, por exemplo, dois ou três resíduos, por exemplo, selecionados dentre o grupo que consiste em C_1-C_7alquila, hidróxi, C_1-C_7alcóxi (por exemplo, para-metóxi benzila (PMB)), C_2-C_8-alcanoilóxi, halogênio, nitro, ciano e CF_3,

aril-C_1-C_2-alcoxicarbonila (de preferência, fenil-C_1-C_2-alcoxicarbonila (por exemplo, benziloxicarbonila (Cbz), benziloximetila (BOM), pivaloiloximetila (POM)), C_1-C_{10}-alqueniloxicarbonila, C_1-

C_6alquilcarbonila (por exemplo, acetila ou pivaloíla), C_6-C_{10}-arilcarbonila; C_1-C_6-alcoxicarbonila (por exemplo, terc-butoxicarbonila (Boc), metilcarbonila, tricloroetoxicarbonila (Troc), pivaloila (Piv), aliloxicarbonila), C_6-C_{10}-arilC1-C6-alcoxicarbonila (por exemplo 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc)), alila ou cinamila, sulfonila ou sulfenila, grupo succinimidila, grupos silila (por exemplo, triarilsilila, trialquilsilila, trietilsilila (TES), trimetilsililetoximetila (SEM), trimetilsilila (TMS), tri-isopropilsilila ou terc-butildimetilsilila).

[0114] Em modalidades da invenção, o grupo protetor de nitrogênio é C_1-C_6-alcoxicarbonila (por exemplo, terc-butoxicarbonila (Boc), metiloxicarbonila, tricloroetoxicarbonila (Troc), pivaloíla (Piv), aliloxicarbonila). Mais preferencialmente, o grupo protetor de nitrogênio é terc-butoxicarbonila.

[0115] Em modalidades da invenção, o grupo protetor de nitrogênio é uma C_1-C_6-alcoxicarbonila (por exemplo, terc-butoxicarbonila ou carbamato de terc-butila (Boc), metiloxicarbonila ou carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de 9-fluorofenilmetila (Fmoc) e análogos dos mesmos, carbamato de 2,2,2-tricloroetila tricloroetoxicarbonila (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetila (Teoc), pivaloíla (Piv), aliloxicarbonila ou carbamato de alila (Alloc), carbamato de benzila (Cbz)) ou um grupo protetor amida, por exemplo, $COCF_3$ (trifluoroacetamida), ou N-alila ou N-benzila e análogos dos mesmos. Mais preferencialmente, o grupo protetor de nitrogênio é terc-butoxicarbonila.

[0116] O termo "estereoisômero" ou "estereoisômeros" se referem a compostos, que têm constituição química idêntica, porém, diferem em relação à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

[0117] O termo "diastereoisômero" ou "diastereômero" se refere a estereoisômeros não relacionados como imagens espelhadas. Diaestereoisômeros são caracterizados por diferenças nas

propriedades físicas e por algumas diferenças no comportamento químico. Misturas de diastereômeros podem se separar sob procedimentos analíticos, tal como, cromatografia ou cristalização.

[0118] O termo "enantiômero" se refere a uma dentre um par de entidades moleculares que são imagens espelhadas uma da outra e não sobrepostas.

[0119] O termo "mistura enantiomérica" se refere a uma mistura enantiomericamente enriquecida, uma composição que compreende uma proporção ou porcentagem maior de um dos enantiômeros dos compostos da invenção, em relação a outro enantiômero ou um racemato.

[0120] O termo "mistura diastereomérica" se refere a uma mistura diastereomericamente enriquecida ou uma mistura de diastereoisômeros de proporção igual.

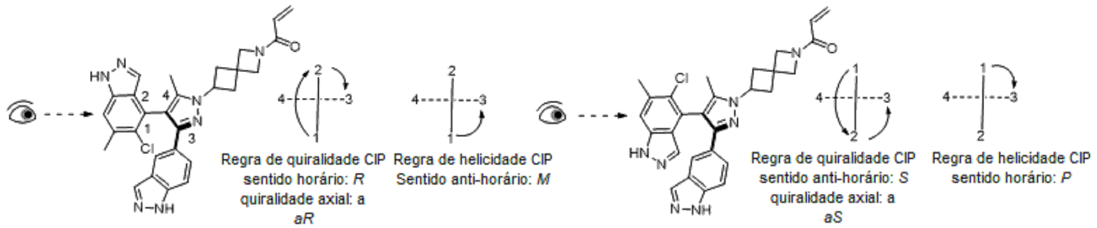
[0121] O termo "diastereomericamente enriquecida" se refere a uma composição que compreende uma proporção ou porcentagem maior de um dos diastereômeros dos compostos da invenção, em relação ao outro diastereoisômero (ou diastereômeros).

[0122] O termo "atropisômero" se refere a um estereoisômero que resulta da rotação restrita em torno das ligações simples em que a barreira de rotação é alta o suficiente para permitir o isolamento das espécies isoméricas. Tipicamente, a rotação em torno da ligação simples na molécula é impedida, ou muito reduzida, como resultado de interações estéricas com outras partes da molécula e os substituintes em ambas as extremidades da ligação simples são assimétricos, resultando em uma unidade estereogênica denominada como um "eixo geométrico quiral".

[0123] A configuração absoluta dos eixos geométricos quirais, por exemplo, em compostos exemplificativos, é atribuída com o uso da regra de quiralidade de Cahn-Ingold-Prelog (CIP), com estereodescritores (*aR*)

ou (*aS*), ou a regra de helicidade CIP, com estereodescritores (*P*) ou (*M*) (V. Prelog e G. Helmchen, *Angewandte Chemie International Edition*, 21(8): 567-583, 1982, https://doi.org/10.1002/anie.198205671 ; P. Mata, A.M. Lobo, C. Marshall, e A.P. Johnson, *Tetrahedron: Asymmetry*, 4(4): 657-688, 1993, https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80173-1 ; ambos citados em H.A. Favre e W.H. Powell, *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013* (the IUPAC "Blue Book"), Cambridge, UK: Royal Soc. of Chem., 2014, https://doi.org/10.1039/9781849733069, Capítulo P-9, "Specification of Configuration e Conformation", https://doi.org/10.1039/9781849733069-01156).

[0124] Isso é mostrado abaixo para o Exemplo 12a (o atropisômero mais ativo), que tem a configuração a(*R*) ou (*M*). Exemplo 12b (o atropisômero menos ativo) tem a configuração a(*S*) ou (*P*). Suas estruturas são mostradas abaixo para comparação.



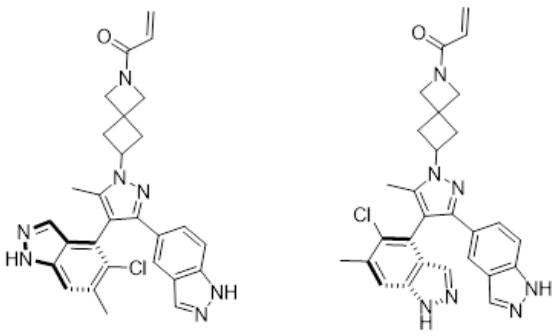
Exemplo 12a: a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(1*H*-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona

Exemplo 12b: a(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(1*H*-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

1-{6-[(4*P*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(1*H*-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona

[0125] Um modo alternativo de mostrar as estruturas de Exemplo 12a e 12b é da seguinte forma.

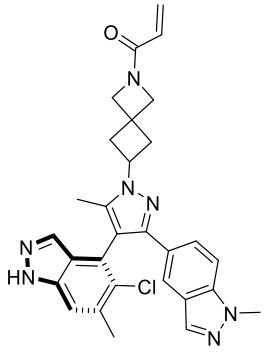


Exemplo 12a Exemplo 12b ,

[0126] Em modalidades da invenção, os compostos da invenção adotam a mesma orientação espacial, conforme mostrado no Exemplo 12a.

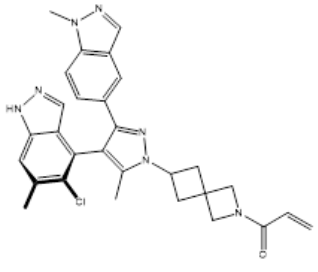
[0127] De modo similar, o composto do Exemplo 1a pode ser descrito pelo nome "a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona". O composto do Exemplo 1a também pode ser designado pelo nome "1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona".

[0128] A estrutura do composto do Exemplo 1a (também denominado no presente documento como Composto X) é da seguinte forma.



(Composto X).

[0129] Um modo alternativo de mostrar a estrutura do composto do Exemplo 1a (também denominado no presente documento como Composto X) é da seguinte forma.



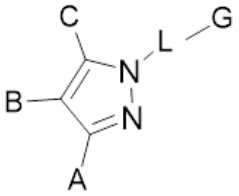
(Composto X).

[0130] O termo "substancialmente igual" com referência a posições de pico de difração de raios X significa que a posição de pico típica e a variabilidade de intensidade são levadas em consideração. Por

exemplo, um indivíduo versado na técnica observará que as posições de pico (2Θ) mostrarão alguma variabilidade entre aparelho, tipicamente no máximo 0,2°. Adicionalmente, um indivíduo versado na técnica observará que intensidades de pico relativas mostrarão variabilidade entre aparelhos, assim como variabilidade devido ao grau de cristalinidade, orientação preferencial, superfície de amostra preparada e outros fatores conhecidos por aqueles versados na técnica, e devem ser tomadas apenas como medidas qualitativas.

[0131] Várias modalidades ou aspectos da invenção são descritos no presente documento e, em particular, nas reivindicações. Será reconhecido que os recursos especificados em cada modalidade podem ser combinados com outros recursos especificados para fornecer outras modalidades da presente invenção. Em particular, será reconhecido que os recursos mencionados em uma modalidade ou aspecto particular são aspectos preferenciais da invenção. As seguintes modalidades enumeradas são representativas da invenção.

[0132] Modalidade 1. Um composto da fórmula (I),



(I)

em que

A é selecionado dentre o grupo que consiste em

(a) C_5-C_7-cicloalquileno que é não substituído ou substituído por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila;

(b) heterociclila insaturada de 5-7 membros contendo uma ligação dupla carbono-carbono e um átomo de oxigênio como membro de anel, em que a dita heterociclila é não substituída ou substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente

selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila, de preferência, 1, 2 ou 3, C_1-C_4-alquila;

(c) C_6-C_{10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 R^{A2};

(d) anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S como membros de anel, em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de carbono por R^{A3}, e em que um átomo de nitrogênio, quando presente no anel heteroarila, é não substituído ou substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em: C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, C_3-C_6-cicloalquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_{3-4}-cicloalquila, $–(CH_2)_p$-Het^{py}, e $-(CH_2)_p–N(R^9)(R^{10})$, (de preferência, em que o dito substituinte é selecionado dentre o grupo que consiste em flúor-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_{3-4}-cicloalquila, ou $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila);

(e) anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, ou anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e grupo 0-1 $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico, em que o dito anel heteroarila ou anel heterobicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e em que o anel heterobicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é $–(CO)$-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-

C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}; e

em que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

em que A é ligado ao restante do composto da Fórmula (I) por um átomo de carbono em A que é hibridizado por sp^2;

em que

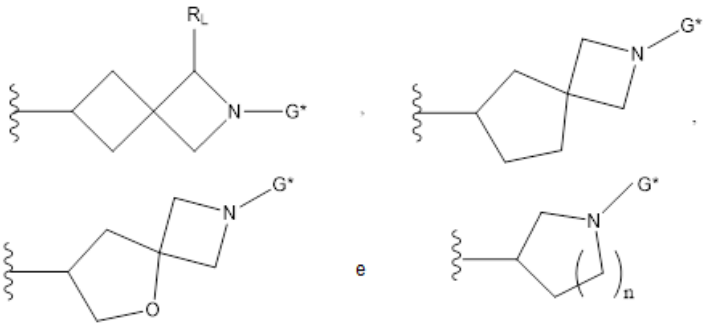
B é selecionado dentre o grupo que consiste em B^1 e B^2,

em que B^1 é C_{6-10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2, 3 ou 4 R^{Ba};

B^2 é uma heteroarila de 6-13 membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que B^2 é não substituído ou substituído por 1, 2, 3 ou 4 R^{Bb};

C é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila (de preferência, metila), C_3-C_5 cicloalquila (de preferência, ciclopropila), flúor-C_1-C_3 alquila (de preferência, CHF_2 ou CF_3), ciano, –CH_2–CN, –CH(CN)-CH_3, –CH_2–OH, –CH(OH)-CH_3 e halo;

L é selecionado dentre o grupo que consiste em:

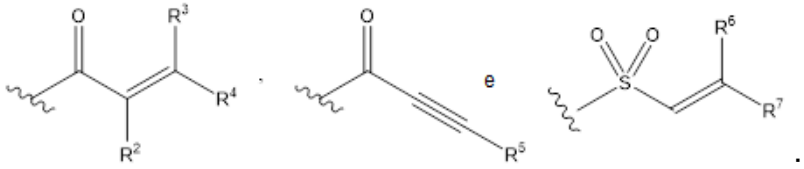


em que n é 1, 2 ou 3,

R_L é selecionado dentre hidrogênio, metila, etila, $–CH_2–CN$ e $–CH_2–OH$, em que

G* representa o ponto de ligação a G;

G é selecionado dentre o grupo que consiste em



;

em que

R^2 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_3 alquila, -C(O)-C_1-C_3-alquila e flúor;

R^3 é hidrogênio;

R^4 é selecionado dentre hidrogênio, metila, $–CH_2F$, $–CH_2$-OCH_3 e $–CH_2$-$N(CH_3)_2$;

R^5 é selecionado dentre hidrogênio e metila;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é selecionado dentre hidrogênio e metila;

em que R^{A2} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em: NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquilóxi, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-

alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}, (de preferência, dentre o grupo que consiste em NR^9R^{10}, ciano, C_1-C_4-alquila, flúor, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py} e –C(=O)-NR^9R^{10});

em que R^{A3} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em oxo, NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquilóxi, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}, $(CH_2)_p$–NR^9R^{10} (de preferência, dentre o grupo que consiste em NR^9R^{10}, ciano, C_1-C_4-alquila, flúor, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^{py} e -$(CH_2)_p$-Het^{py});

em que R^{A4} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em ciano, CO_2H, halo, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, hidróxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, NR^9R^{10}, (N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, (N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquilóxi, –(CO)-C_1-C_4-alquila e R^9R^{10}N-C_1-C_4-alquil-óxi-(CO)-C_1-C_4-alquila;

em que

p é 1 ou 2 ou 3;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ou 7

membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tal como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono, e em que o dito anel heterocíclico é ainda opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o átomo de nitrogênio, se presente no dito heterociclo, é ainda opcionalmente substituído por R^{10} (de preferência, C_1-C_4-alquila (tal como, metila));

ou Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados dentre NR^9R^{10}, –C(=O)-NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, ciano, OH e C_1-C_4-alcóxi;

cada R^{Ba} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidróxi, NH_2, C_1-C_4-alquila e halo;

cada R^{Bb} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ciclopropila, flúor-C_1-C_3-alquila (de preferência, CHF_2 ou CF_3), ciano, halo (de preferência, flúor ou cloro), NH_2 e C_1-C_3-alcóxi (de preferência, metóxi),

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0133] Modalidade 2. Um composto, de acordo com a

modalidade 1, em A é selecionado dentre o grupo que consiste em

(a) C_5-C_7-cicloalquileno que é não substituído ou substituído por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila;

(b) heterociclila insaturada de 5-7 membros contendo uma ligação dupla carbono-carbono e um átomo de oxigênio como membro de anel, em que a dita heterociclila é não substituída ou substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila, de preferência, 1, 2 ou 3, C_1-C_4-alquila;

(c) C_6-C_{10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 R^{A2};

(d) anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S como membros de anel, em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de carbono por R^{A3}, e em que um átomo de nitrogênio, quando presente no anel heteroarila, é não substituído ou substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em: C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, C_3-C_6-cicloalquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_{3-4}-cicloalquila, $–(CH_2)_p$-Het^{py}, e $-(CH_2)_p–N(R^9)(R^{10})$, (de preferência, em que o dito substituinte é selecionado dentre o grupo que consiste em flúor-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_{3-4}-cicloalquila, ou $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila);

(e) anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que cada átomo de nitrogênio é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados

dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}, em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4};

em que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi; e

(f) anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1-3 átomos de nitrogênio, ou 1-2 átomos de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre ou 1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico, em que o dito anel heterobicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e em que o anel heterobicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}; e

em que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi,

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0134] Modalidade 3. Um composto, de acordo com a modalidade 1 ou 2, em que

Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-

alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila, em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

B é selecionado dentre o grupo que consiste em B^1 e B^2,

B^1 é C_{6-10} arila que é não substituída ou substituída por 1, 2, 3 ou 4 R^{Ba} e cada R^{Ba} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidróxi, C_1-C_4-alquila e halo;

B^2 é uma heteroarila de 6-10 (de preferência, 8-10) membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que B^2 é não substituído ou substituído por 1, 2, 3 ou 4 R^{Bb};

cada R^{Bb} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), flúor-C_1-C_3-alquila (de preferência, CHF_2 ou CF_3), ciano, halo (de preferência, flúor ou cloro), NH_2 e C_1-C_3-alcóxi (de preferência, metóxi),

Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ou 7 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tais como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono, e em que o dito anel heterocíclico é ainda substituído em um ou mais átomos de carbono por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o átomo de nitrogênio, se presente no dito heterociclo, é ainda opcionalmente substituído por R^{10} (de preferência, C_1-C_4-alquila (tal como, metila));

ou Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados dentre NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alquila, ciano, OH e C_1-C_4-alcóxi;

em que R^{A4} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em ciano, CO_2H, halo, C_1-C_4-alquila, flúor- C_1-C_4-alquila, hidróxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, - NR^9R^{10}, $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquilóxi, –(CO)-C_1-C_4-alquila;

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0135] Modalidade 4. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que

Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila, em que a dita C_1-C_4-alquila

é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

B^2 é uma heteroarila de 6-10 (de preferência, 8-10) membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que B^2 é não substituído ou substituído por 1, 2, 3 ou 4 R^{Bb};

Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ou 7 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tais como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono, e em que o dito anel heterocíclico é ainda substituído em um ou mais átomos de carbono por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o átomo de nitrogênio, se presente no dito heterociclo, é ainda opcionalmente substituído por R^{10} (de preferência, C_1-C_4-alquila (tal como, metila));

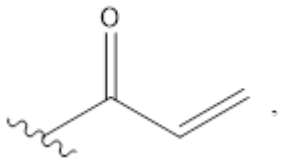
ou Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados dentre NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alquila, ciano, OH e C_1-C_4-alcóxi (de preferência, o dito anel heteroarila é substituído por um ou mais grupos amino);

R^{A4} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em ciano, CO_2H, halo, C_1-C_4-alquila, flúor- C_1-C_4-alquila, hidróxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, - NR^9R^{10} e $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquilóxi,

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do

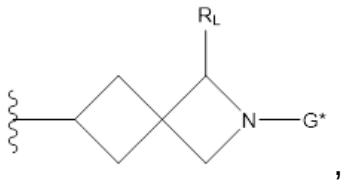
mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0136] Modalidade 5. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que G é



ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0137] Modalidade 6. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que L é



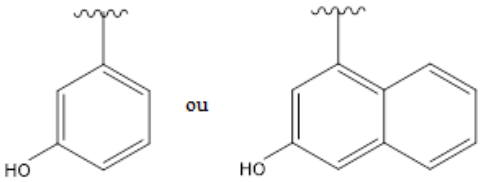
ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0138] Modalidade 7. Um composto, de acordo com a modalidade 6, em que R_L é hidrogênio, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0139] Modalidade 8. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que C é selecionado dentre C_1-C_3 alquila (de preferência, metila), flúor-C_1-C_3 alquila (de preferência, CHF_2

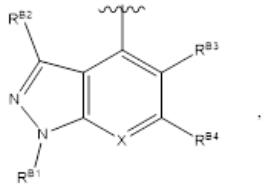
ou CF_3), CH_2–CN, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0140] Modalidade 9. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que B é



em que B é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 halo, ou grupos metila ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0141] Modalidade 10. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que B é



em que X é N ou C-R^{B5};

em que R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila);

R^{B2} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro), C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ciclopropila e NH_2;

R^{B3} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro), ciclopropila e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila);

R^{B4} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro ou flúor) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou R^{B3} e R^{B4} em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são ligados, formam um anel de 4-6 membros (de preferência, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 5-6 membros) fundido ao anel aromático contendo X;

R^{B5} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila),

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0142] Modalidade 11. Um composto, de acordo com a modalidade 10, em que R^{B2} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, NH_2, e CH_3, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0143] Modalidade 12. Um composto, de acordo com a modalidade 10 ou 11, em que R^{B4} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro ou flúor) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0144] Modalidade 13. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 12, em que R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e metila, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um

estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0145] Modalidade 14. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 13, em que R^{B1} é hidrogênio, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0146] Modalidade 15. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 14, em que R^{B3} e R^{B4} são, cada um, independentemente selecionados dentre halo (de preferência, cloro ou flúor) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0147] Modalidade 16. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 15, em que R^{B3} é halo e R^{B4} é C_1-C_4-alquila, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0148] Modalidade 17. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 16, em que R^{B3} é cloro e R^{B4} é metila, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

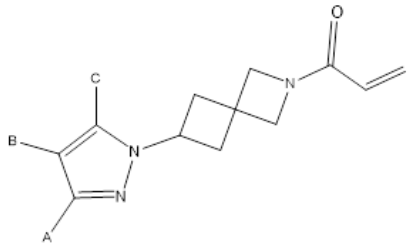
[0149] Modalidade 18. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 16, em que R^{B3} é cloro e R^{B4} é cloro, ou um

estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0150] Modalidade 19. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 18, em que X é CH ou N, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0151] Modalidade 20. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades 10 a 19, em que X é CH, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0152] Modalidade 21. Um composto da fórmula (Ia)

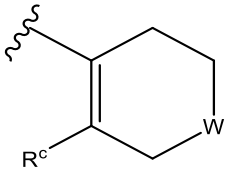


(Ia)

em que A, B e C são conforme definidos em qualquer uma das modalidades anteriores, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0153] Modalidade 22. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores,

em que A é C_5-C_7-cicloalquileno que é não substituído ou substituído por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0154] Modalidade 23. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que A é 

, em que W é O ou $C(R^w)_2$, cada R^w é independentemente selecionado dentre hidrogênio e flúor, R^c é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila e A é ainda opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0155] Modalidade 24. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é fenila que é não substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 R^{A2}, de preferência, em que R^{A2} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, –C(=O)-NR^9R^{10}, $–NR^9R^{10}$, Het^{py} e $–(CH_2)_p$-Het^{py},

em que

p é 1 ou 2;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-

alcóxi-C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila;

Het^{py} é $-NR^{9a}R^{10a}$ e

R^{9a} e R^{10a} em conjunto com o nitrogênio formam um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados adicionais dentre O, N (tal como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila ou morfolin-1-ila) e S, ou um N-óxido do mesmo, ou um S-óxido (SO) ou S-dióxido do mesmo, e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono, e em que o dito anel heterocíclico é ainda substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila e flúor-C_1-C_4-alquila;

ou R^{9a} e R^{10a} em conjunto com o nitrogênio formam um anel heteroarila de 4 ou 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um grupo amino, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0156] Modalidade 25. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é um anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S como membros de anel, em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de carbono por R^{A3}, e em que um átomo de nitrogênio, quando presente no anel heteroarila, é não substituído ou substituído por um substituinte

selecionado dentre o grupo que consiste em: C_1-C_4-alquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_p$-Het^{py}, e -$(CH_2)_p$–N(R^9)(R^{10}), (de preferência, em que o dito substituinte é selecionado dentre o grupo que consiste em flúor-C_1-C_4-alquila, N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, ou –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila), ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0157] Modalidade 26. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é piridin-1-ila, piridin-2-ila ou piridin-3-ila, que é não substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre NH_2, ciano, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, di-C_1-C_4-alquilamino-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, –C(=O)-NR^9R^{10}, NR^9R^{10}, Het^{py} e –$(CH_2)_p$-Het^{py}, em que

p é 1 ou 2;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila,

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila,

Het^{py} é NR^{9a} R^{10a};

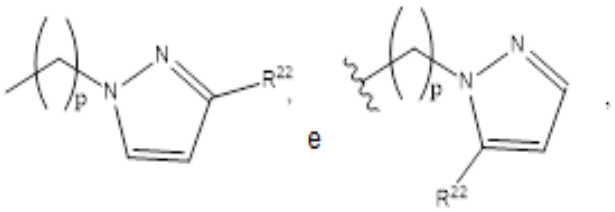
R^{9a} e R^{10a} em conjunto com o nitrogênio formam um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente

selecionados dentre O, N (pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou um N-óxido do mesmo, ou um S-óxido (SO) ou S-dióxido do mesmo, e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono no dito anel heterocíclico, e em que o dito anel heterocíclico é ainda substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila e flúor-C_1-C_4-alquila;

ou R^{9a} e R^{10a} em conjunto com o nitrogênio formam um anel heteroarila de 4 ou 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um grupo amino,

um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0158] Modalidade 27. Um composto da fórmula (I) ou (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é piridinila substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre NH_2, ciano, halo, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, di-C_1-C_4-alquilamino-C_1-C_4-alquilóxi, –C(=O)-NR^9R^{10}, NR^9R^{10},



em que p é 0, 1 ou 2, de preferência, p é 0;

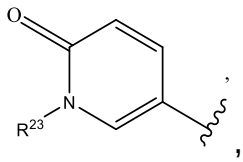
R^{22} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou amino;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila,

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila,

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0159] Modalidade 28. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é

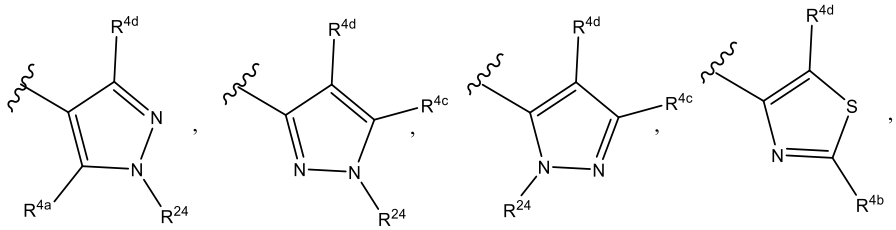


em que R^{23} é hidrogênio, C_3-C_6-cicloalquila, C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), em que A é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre F, CH_3, CH_2F, CHF_2 e CF_3;

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0160] Modalidade 29. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é pirimidin-5-ila que é não substituída ou substituída por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi) e CH_3, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0161] Modalidade 30. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é selecionado dentre o grupo que consiste em

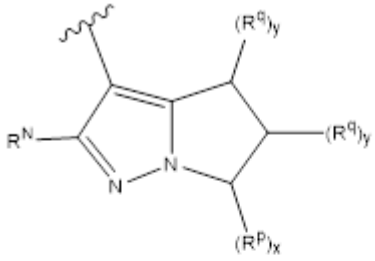


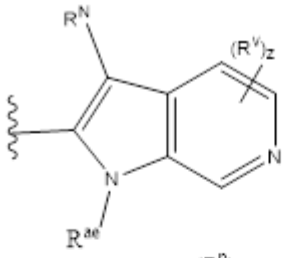
em que R^{24} é hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, -$NR^9R^{10}C_1$-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila ou –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila;

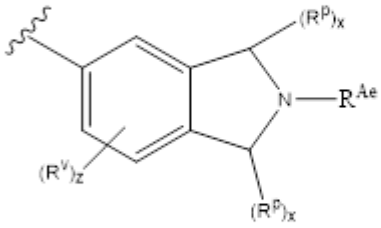
cada um dentre R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} e R^{4d} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila),

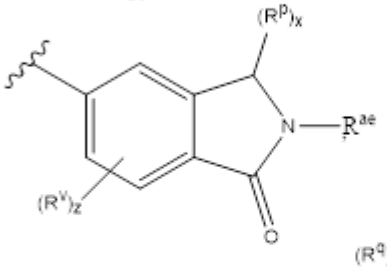
ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

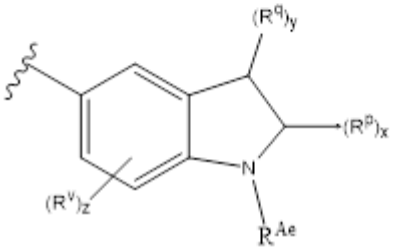
[0162] Modalidade 31. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores 1 a 21, em que A é selecionado dentre o grupo que consiste em:

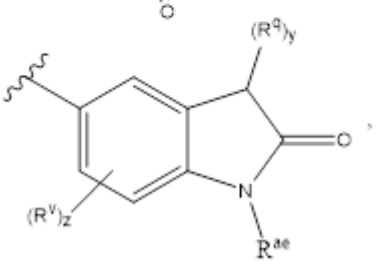


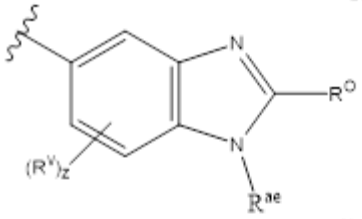


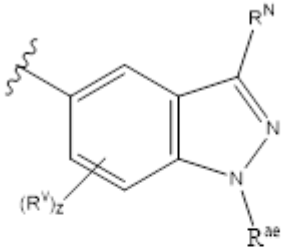


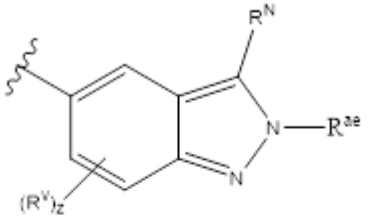


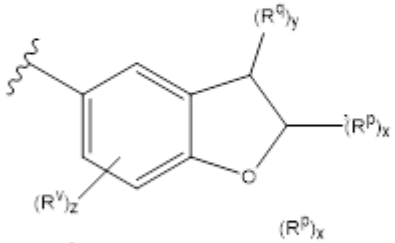


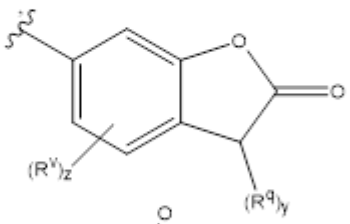


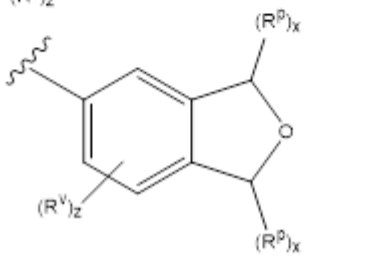


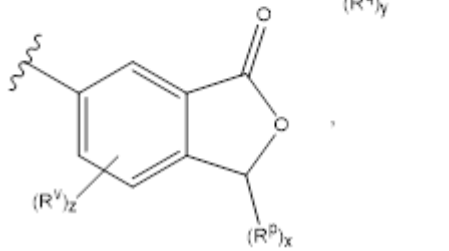


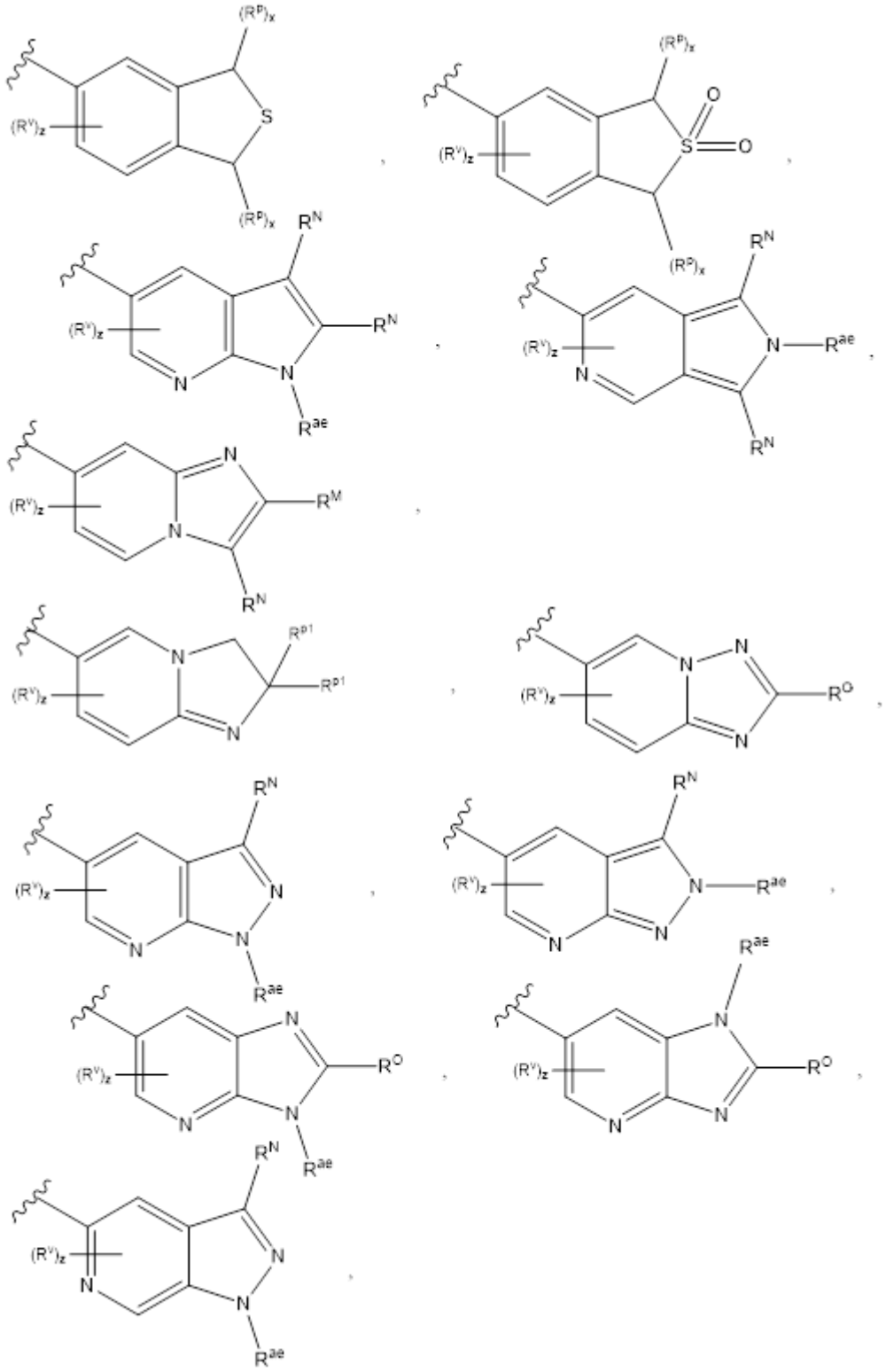


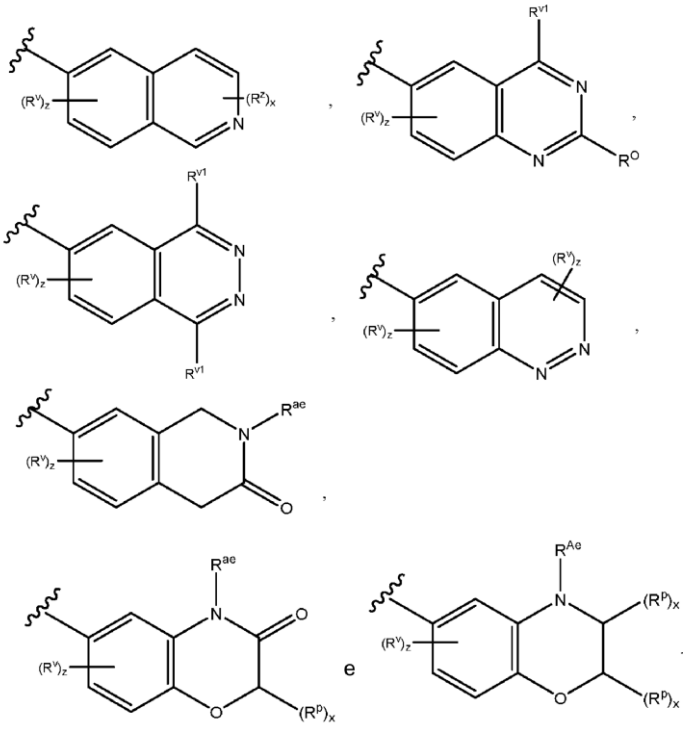












em que

y é 0,1 ou 2 (de preferência, 0 ou 1);

X é 0, 1 ou 2 (de preferência, 0 ou 1);

Z é 0, 1 ou 2;

R^O é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, NR^9R^{10}, $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi e C_1-C_4-alquila (de preferência, R^O é hidrogênio ou NR^9R^{10});

R^M é hidrogênio, halo ou C_1-C_4-alquila, em que a dita alquila é opcionalmente substituída por OH, C_1-C_4-alcóxi ou NR^9R^{10} (de preferência, R^M é hidrogênio);

R^N é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, ou halo ou flúor-C_1-C_4-alquila (de preferência, hidrogênio);

R^q é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em C_1-C_4-alquila, hidróxi, C_1-C_4-alcóxi e NR^9R^{10};

R^p é C_1-C_4-alquila;

cada R^{p1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^v é independentemente selecionado dentre halogênio, C_1-

C_4-alquila e flúor-C_1-C_4-alquila;

R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4-alquila, em que a dita alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10};

Rae^{Ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, –(CO)-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila, em que a C_1-C_4alquila, em cada caso, é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10};

em que

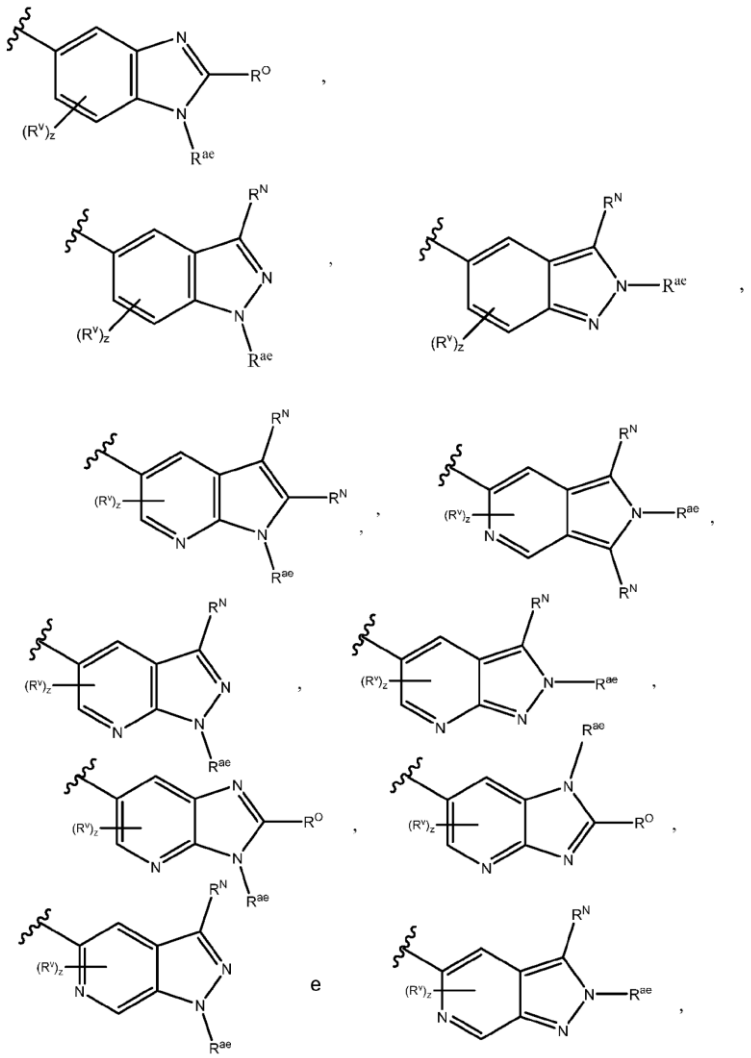
R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

em que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, que compreende 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0163] Modalidade 32. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, em que A é selecionado dentre o grupo que consiste em:



em que z é 0, 1 ou 2;

R^v é independentemente selecionado dentre halogênio, C_1-C_4-alquila e flúor-C_1-C_4-alquila;

R^N é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, ou halo ou flúor-C_1-C_4-alquila (de preferência, hidrogênio);

R^O é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, NR^9R^{10}, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi e C_1-C_4-alquila (de preferência, R^O é hidrogênio ou NR^9R^{10});

R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4-alquila, em que a dita alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10};

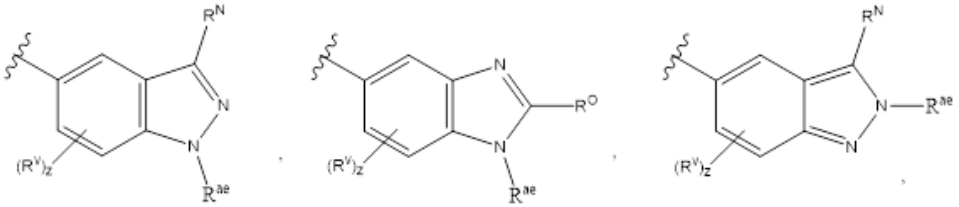
R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

em que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, que compreende 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0164] Modalidade 33. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 21, ou modalidade 31 ou modalidade 32, em que A é selecionado dentre o grupo que consiste em:



ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0165] Modalidade 34. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com a modalidade 33, em que

R^N é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência, hidrogênio);

R^O é hidrogênio ou NR^9R^{10};

R^v é independentemente selecionado dentre flúor, cloro e C_1-C_4-alquila (por exemplo, metila);

z é 0 ou 1;

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0166] Modalidade 35. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades 31 a 34, em que R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_2$-Het^b, $-CH_2$-CN, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, $-(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-C_1-C_4-alquila e $-(CH_2)_2$-diC_1-C_4-alquilamino, ou em que R^{Ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, flúor-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila;

Het^b é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio, em que o dito anel heterocíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi e flúor, e em que o átomo de nitrogênio quando presente no heterociclo é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila,

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0167] Modalidade 36. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades 31 a 35, em que R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, metila, $-CH_2$-CN, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-OCH_3, $-(CH_2)$-$C(CH_3)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OCH_3, $-(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ e $-(CH_2)_2$-Het^b;

em que o dito Het^b é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio, em que o dito anel heterocíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquil C_1-C_4-alcóxi e flúor, e em que o átomo de nitrogênio quando presente no heterociclo é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila,

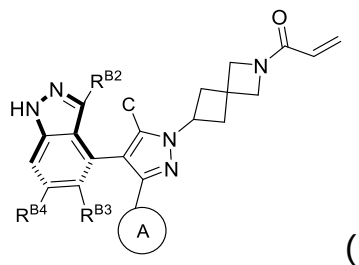
ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0168] Modalidade 37. Um composto da fórmula (I) ou da

fórmula (Ia) de acordo com qualquer uma das modalidades 31 a 36, em que R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, metila, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)-C(CH_3)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, e $-(CH_2)_2-Het^b$, em que Het^b é selecionado dentre o grupo que consiste em azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-3-ila e morfolin-1-ila, e em que o dito anel heterocíclico é ainda opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre metila, hidróxi-metila, metóxi e flúor, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

[0169] Modalidade 38. Um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das modalidades 31 a 36, em que R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, flúor-C_1-C_4-alquila,C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_2-Het^b$, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-C_1-C_4$-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-C_1-C_4$-alquila e $-(CH_2)_2-diC_1-C_4$-alquilamino, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

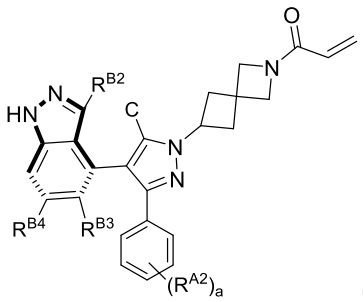
[0170] Modalidade 39. Um composto da fórmula (Ib*),



(Ib*),

em que A, C, R^{B2}, R^{B3} e R^{B4} são conforme definidos em qualquer uma das modalidades anteriores, em que A é não substituído ou substituído, conforme definido em qualquer uma das modalidades anteriores, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

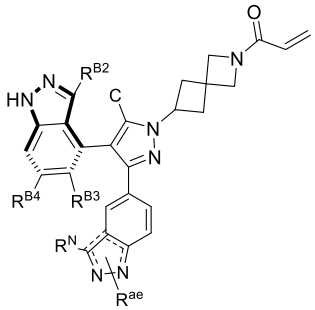
[0171] Modalidade 40. Um composto da fórmula (Ic*),



(Ic*),

em que C, R^{A2}, R^{B2}, R^{B3} e R^{B4} são conforme definidos em qualquer uma das modalidades anteriores, em que a é 0, 1, 2 ou 3 (de preferência, a é 0 ou 1 ou 2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0172] Modalidade 41. Um composto da fórmula (Id*),



(Id*),

em que C, R^{B2}, R^{N}, R^{B3} e R^{B4} são conforme definidos em qualquer uma das modalidades anteriores, em que as linhas ---- indicam uma ligação simples ou uma ligação dupla;

e R^{ae} é conforme definido acima.

[0173] Modalidade 42. Um composto de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, selecionado dentre o composto de qualquer um dos Exemplos.

[0174] Modalidade 43. Um composto que é selecionado dentre:

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-

metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona e

a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0175] Modalidade 44. Um composto que é selecionado dentre:

1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(1-{2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-1*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-metoxietil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-{2-[2-(2-metoxietóxi)etil]-2*H*-indazol-5-il}-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

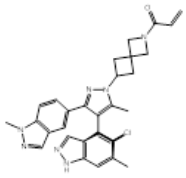
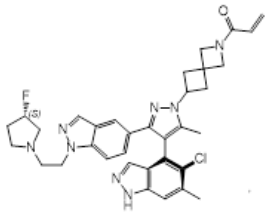
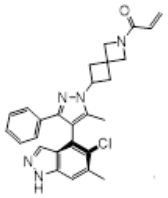
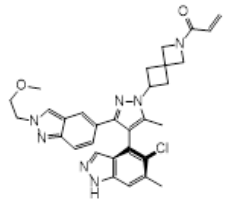
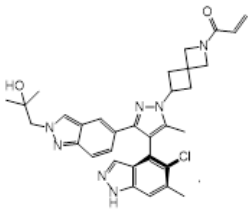
1-(6-{(4*M*)-4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-metoxietil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

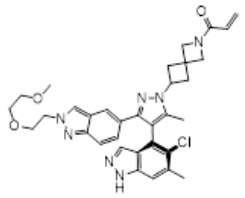
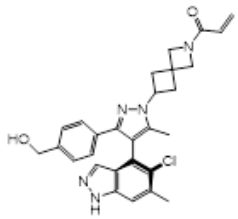
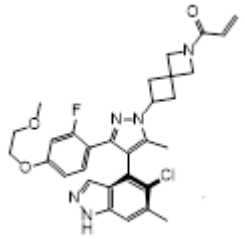
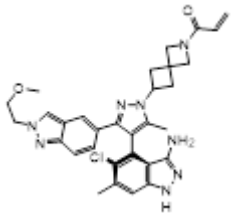
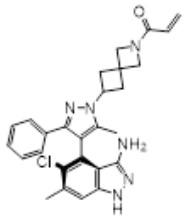
[0176] Modalidade 45: Um composto que é selecionado dentre o

grupo de compostos com a seguinte estrutura e nome:

Estrutura	Nome	
	1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona	(Exemplo 1a);
	1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(1-{2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-1*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona	(Exemplo 18a);
	1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona	(Exemplo 26a);
	1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-metoxietil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	(Exemplo 41a);
	1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	(Exemplo 42a),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0177] Modalidade 46. Um composto que é selecionado dentre um composto com a seguinte estrutura e nome:

Estrutura	Nome	
	1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-{2-[2-(2-metoxietóxi)etil]-2*H*-indazol-5-il}-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona	(Exemplo 43a);
	1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[4-(hidroximetil)fenil]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	(Exemplo 47a);
	1-(6-{(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	(Exemplo 60a);
	1-(6-{(4*M*)-4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-metoxietil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	(Exemplo 69a);
	1-{6-[(4*M*)-4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona	(Exemplo 70a),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0178] Modalidade 47. Uma forma cristalina de um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores.

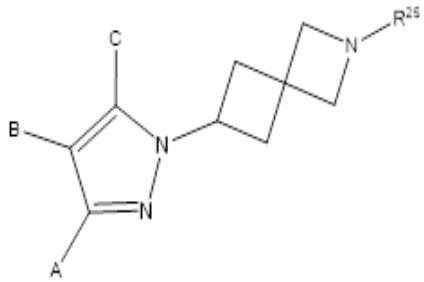
[0179] Modalidade 48. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, ou um estereoisômero do mesmo, ou

um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma forma cristalina do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, para uso como um medicamento.

[0180] Modalidade 49. Um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma forma cristalina do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, para uso no tratamento de câncer.

[0181] Modalidade 50. Uma composição farmacêutica que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma forma cristalina do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

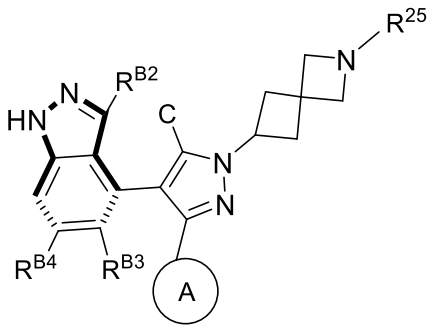
[0182] Modalidade 51. Um composto da fórmula (2a),



(2a)

em que A, B e C são conforme definidos em qualquer uma das modalidades anteriores e R^{25} é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio, ou um sal do mesmo.

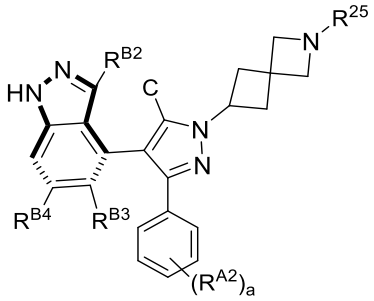
[0183] Modalidade 52. Um composto da fórmula (2b*),



(2b*)

em que A, C, R^{B2}, R^{B3} e R^{B4} são conforme definidos em qualquer uma das modalidades anteriores, R^{25} é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio, em que A é não substituído ou substituído, conforme definido em qualquer uma das modalidades anteriores, ou um sal do mesmo.

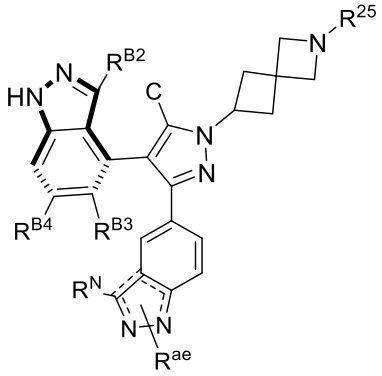
[0184] Modalidade 53. Um composto da fórmula (2c*),



(2c*).

em que C, R^{A2}, R^{B2}, R^{B3} e R^{B4} são conforme definidos em qualquer uma das modalidades anteriores, R^{25} é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio, em que a é 0, 1, 2 ou 3 (de preferência, a é 0 ou 1 ou 2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0185] Modalidade 54. Um composto da fórmula (2d*),



(2d*),

em que C, R^{ae}, R^{B2}, R^{N}, R^{B3} e R^{B4} são conforme definidos em

qualquer uma das modalidades anteriores, R^{25} é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio, em que as linhas ---- indicam uma ligação simples ou uma ligação dupla, ou um sal do mesmo.

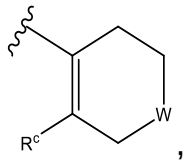
[0186] Modalidade 55. Uma forma cristalina do Composto X, tal como a forma cristalina de hidrato (Modificação HA), ou a forma cristalina de solvato de álcool isopropílico (IPA), ou a forma cristalina de solvato de etanol (EtOH) ou a forma cristalina de solvato de propilenoglicol do Composto X.

[0187] Modalidade 56. Uma forma cristalina do Composto X que tem um espectro de difração de raios X em pó substancialmente igual ao espectro de difração de raios X em pó mostrado na Figura 1, Figura 2, Figura 3 ou Figura 4.

[0188] Em modalidades da invenção, Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ou 7 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tais como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), e em que o dito anel heterocíclico é não substituído ou substituído por oxo em um átomo de carbono, e em que o dito anel heterocíclico é ainda opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o átomo de nitrogênio, se presente no dito heterociclo, é ainda opcionalmente substituído por R^{10} (de preferência, C_1-C_4-alquila (tal como, metila)).

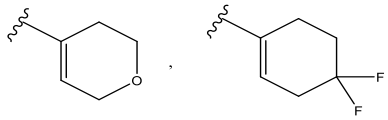
[0189] Em modalidades da invenção, Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (de preferência, 1,2,4-triazol-1-ila ou pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio e em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados

dentre NR^9R^{10}, –C(=O)-NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, ciano, OH e C_1-C_4-alcóxi, ou em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados dentre NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alquila, ciano, OH e C_1-C_4-alcóxi. Em modalidades da invenção, o dito anel heteroarila é substituído por um ou mais grupos amino.

[0190] Em modalidades da invenção, A é C_5-C_7-cicloalquileno que é não substituído ou substituído por um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila. Por exemplo A é 

, em que W é O ou $C(R^w)_2$, em que cada R^w é independentemente selecionado dentre H e flúor, R^c é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, e A é ainda opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-aquila.

[0191] Exemplos representativos de A incluem, porém, sem limitação:



[0192] Em modalidades da invenção, A é a C_6-C_{10} arila, por exemplo, um grupo fenila, que pode ser não substituído ou substituído por um ou mais R^{A2} substituintes (por exemplo, por 1, 2 ou 3 substituintes).

[0193] Quando A é fenila, um substituinte em A, quando presente, se situa preferencialmente na posição *para* até o ponto de ligação da fenila à porção química de pirazolila do composto da Fórmula (I) e (Ia).

[0194] Quando A é fenila, é substituído por um R^{A2} que é flúor, R^{A2} pode se situar na posição, *orto, para ou meta* até o ponto de ligação da

fenila à porção química de pirazolila do composto da Fórmula (I) e (Ia).

[0195] Quando A é fenila, R^{A2}, quando presente, é preferencialmente selecionado dentre o grupo que consiste em halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquilóxi, hidróxi-C_1-C_4-alquilóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, -SO_2-C_1-C_4-alquila, –C(O)-NR^9R^{10}, NR^9R^{10}, $NR^{9a}R^{10a}$, Het^{py}, –$(CH_2)_p$-Het^{py} e -NR^{9a} R^{10a} e –$(CH_2)_p$$NR^{9a}$ R^{10a},

em que

p é 1 ou 2;

Het^{py} é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros que compreende 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou 1-2 átomos de nitrogênio, em que o dito anel heterocíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, halo e flúor-C_1-C_4-alquila, e em que o dito anel heterocíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que o átomo de nitrogênio quando presente no heterociclo é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila;

R^{9a} e R^{10a} em conjunto com o nitrogênio formam um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros (saturado ou insaturado) que compreende um ou dois heteroátomos adicionais independentemente selecionados dentre O, N (de preferência, em que o dito anel heterocíclico é pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila ou morfolin-1-ila) e S, ou um N-óxido do mesmo, ou um S-óxido (SO) ou S-dióxido do mesmo, e em

que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por oxo em um átomo de carbono no dito anel heterocíclico, e em que o dito anel heterocíclico é ainda opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (metóxi), halo (flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor- C_1-C_4-alquila;

ou R^{9a} e R^{10a} em conjunto com o nitrogênio formam um anel heteroarila de 5 ou 6 membros (de preferência, em que o dito anel heteroarila é 1,2,4-triazol-1-ila e pirazol-1-ila), que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, e em que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituído por um ou dois grupos amino;

Quando há dois substituintes R^{A2} no anel de fenila, elas se situam preferencialmente nas posições (a) *orto* e *para*, ou (b) *meta* e *para* ou (c) *orto* e *meta* em relação ao ponto de ligação da fenila à porção química de pirazolila do composto da Fórmula (I) e (Ia).

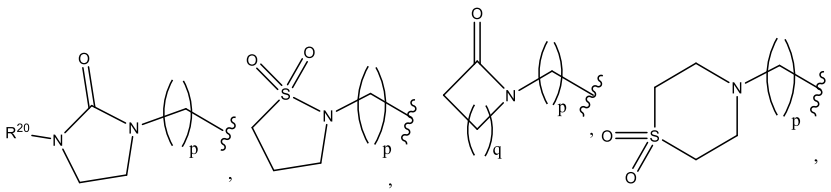
[0196] Substituintes R^{A2} representativos na fenila incluem, porém, sem limitação, NH_2, CN, F, OH, $–CH_2$-OH, (COOH), $–CH_3$, $–O–CH_2$-CH_2-OH, $–O–CH_2$-CH_3, $–O–CH_2$-CH_2-O-(CO)-CH_3, $–N(CH_3)(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, $–N(H)(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, $–CH_2$-$O–CH_2$-CH_2-O-CH_3, -SO_2-CH_3, –C(O)-NH-$(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, $–C(O)$-$N(CH_3)$-$(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, –C(O)-NH-CH_2-$C(CH_3)_2OH$, $–C(O)$-$N(CH_3)$-CH_2-$C(CH_3)_2$-OH, –C(O)-N(H)-$C(CH_3)_2$-CH_2-OCH_3, –C(O)-N(H)-CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$, $–(CH_2)_p$-Het^{py} em que Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5 ou 6 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tais como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2) ou Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio;

em que o dito anel heterocíclico de 5 ou 6 membros pode ser ainda substituído por um ou dois substituintes independentemente

selecionados dentre oxo, C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila; ou em que o dito anel heterocíclico de 5 ou 6 membros pode ser ainda substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila;

em que o dito anel heteroarila de 5 ou 6 membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio pode ser ainda substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre amino, C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila; ou em que o dito anel heteroarila de 5 ou 6 membros pode ser ainda substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila; e p é 0, 1 ou 2, (de preferência, 0 ou 1).

[0197] Por exemplo, os exemplos representativos de R^{A2} incluem:

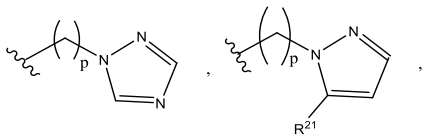


em que R^{20} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência, metila);

em que p é 0, 1 ou 2, (de preferência, 0 ou 1);

q é 1, 2 ou 3, (de preferência, 1 ou 2).

[0198] Por exemplo, os exemplos representativos de R^{A2} incluem



em que R^{21} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência,

metila), ou amino,

em que p é 0, 1 ou 2, de preferência, p é 0 ou 1.

[0199] Em modalidades da invenção, A é anel heteroarila de 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S como membros de anel, em que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) átomos de carbono por R^{A3}, e em que um átomo de nitrogênio, quando presente no anel heteroarila, é não substituído ou substituído por um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em: C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, $–(CH_2)_p$-Het^{py}, e -$(CH_2)_p$–$N(R^9)(R^{10})$, (de preferência, em que o dito substituinte é selecionado dentre o grupo que consiste em flúor-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, ou $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila).

[0200] Por exemplo, A pode ser um grupo piridin-2-ila ou piridin-3-ila ou piridin-4-ila, que pode ser não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R^{A3}. A é, de preferência, um grupo piridin-3-ila ou piridin-4-ila.

[0201] Quando A é piridin-3-ila, um substituinte R^{A3} em A, por exemplo, uma C_1-C_4-alquila, quando presente, se situa preferencialmente nas posições 2 ou 6 no anel piridinila do composto da Fórmula (I) e (Ia).

[0202] Quando há dois substituintes (por exemplo, flúor e amino) no anel piridin-3-ila, eles se situam, de preferência, nas posições 5 e 6 do anel piridin-3-ila do composto da Fórmula (I) e (Ia).

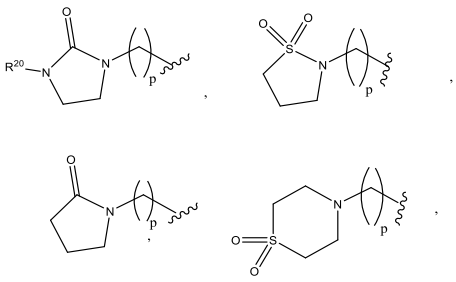
[0203] Quando A é piridin-4-ila, um substituinte R^{A3} em A, por exemplo, uma C_1-C_4-alquila, quando presente, se situa preferencialmente na posição 2 ou 3 (de preferência, posição 3) no anel piridinila do composto da Fórmula (I) e (Ia).

[0204] Quando A é piridin-4-ila, dois substituintes R^{A3} em A, que são, de preferência, independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, flúor e amino (mais preferencialmente, C_1-C_4-alquila) quando presente, se situa preferencialmente nas posições 2 e 6 no anel piridinila do composto da Fórmula (I) e (Ia).

[0205] Os substituintes representativos na piridinila incluem, porém, sem limitação, NH_2, F, CN, OH, $–CH_2$-OH, –COOH, $–CH_3$, $–O–CH_2$-CH_2-OH, -O-$(CH_2)_3$)-$N(CH_3)_2$, $–O–CH_2$-CH_3, $–O–CH_2$-CH_2-O-(CO)-CH_3, $–N(CH_3)(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, $–N(H)(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, $–CH_2$-$O–CH_2$-CH_2-O-CH_3 ,-SO_2-CH_3, $–C(O)$-NH-$(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, $–C(O)$-$N(CH_3)$-$(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$, $–C(O)$-NH-CH_2-$C(CH_3)_2$OH , $–C(O)$-$N(CH_3)$-CH_2-$C(CH_3)_2$-OH, –C(O)-N(H)-$C(CH_3)_2$-CH_2-O CH_3 , $–C(O)$-N(H)-CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$, $–(CH_2)_p$-Het^{py}, em que Het^{py} é um anel heterocíclico saturado de 4, 5 ou 6 membros que compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N (tais como, pirrolidin-1-ila, azetidin-1-ila, morfolin-1-ila) e S, ou que compreende um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), em que o dito anel heterocíclico pode ser ainda substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (de preferência, metóxi), halo (de preferência, flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, e $–C(O)$-$N(CH_3)$-$(CH_2$-CH_2-$OCH_3)$,

ou Het^{py} é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros que compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que o dito anel heteroarila pode ser ainda substituído por 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi (metóxi), halo (flúor), C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-aquila.

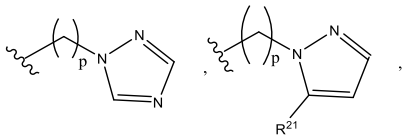
[0206] Por exemplo, os exemplos representativos de R^{A3} quando A é piridinila podem ser selecionados dentre



em que R^{20} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência, metila),

em que p é 0. 1 ou 2, de preferência, p é 0 ou 1.

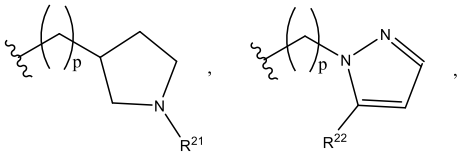
[0207] Por exemplo, os exemplos representativos de R^{A3} quando A é piridinila, por exemplo, piridin-3-ila, podem ser selecionados dentre



em que R^{21} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou amino,

em que p é 0, 1 ou 2. De preferência, p é 0 ou 1.

[0208] Em modalidades dos compostos da Fórmula (I) e (Ia), os substituintes representativos R^{A3} quando A é um anel piridinila, são NH_2, F, $–CH_3$, $–CF_3$, $–CH_2OH$, CN, $–C(O)-N(H)-C(CH_3)_2-CH_2-O-CH_3$, $–C(O)-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-OCH_3)$, $–O-(CH_2)_3)-N(CH_3)_2$,



em que p é 0, 1 ou 2, de preferência, p é 1 ou 2;

R^{21} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência, metila),

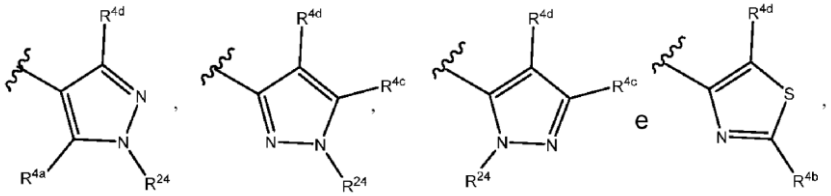
R^{22} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou amino,

De preferência, p é 0, e R^{22} é amino.

[0209] Em modalidades da invenção, A é um grupo pirimidin-3-ila ou um grupo pirimidin-5-ila, que pode ser não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R^{A3}. Os substituintes representativos no grupo

pirimidinila incluem -O-CH_3.

[0210] Em modalidades da invenção, A é selecionado dentre o grupo que consiste em



em que R^{24} é hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, -$NR^9R^{10}$$C_1$-$C_4$-alquila, -$SO_2$-$C_1$-$C_4$-alquila, -$SO_2$-$C_{3-4}$-cicloalquila ou –$(CH_2)_{1-2}$-$C_{3-4}$-cicloalquila; ou em que R^{24} é hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, amino-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alquilamino-C_1-C_4-alquila, di-C_1-C_4-alquilamino-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila ou –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila;

cada um dentre R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} e R^{4d} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila).

[0211] R^{24} é, de preferência, di-C_1-C_4-alquilamino-C_1-C_4-alquila (por exemplo, -CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$) ou -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila (por exemplo, -SO_2-ciclopropila).

[0212] R^{4c} é, de preferência, C_1-C_4-alquila (por exemplo, metila) e cada um dentre R^{4a}, R^{4b} e R^{4d} é, de preferência, hidrogênio.

[0213] Quando R^{24} é di-C_1-C_4-alquilamino-C_1-C_4-alquila, R^{4c} é, de preferência, C_1-C_4-alquila (por exemplo, metila) e cada um dentre R^{4a} e R^{4d} é hidrogênio.

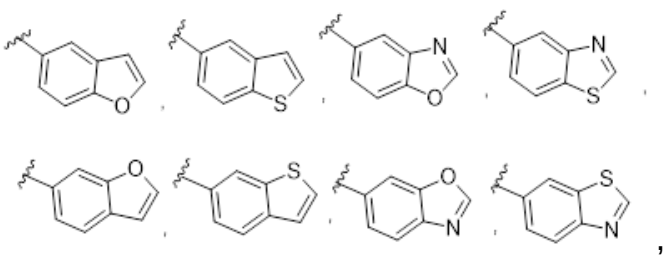
[0214] Em modalidades da invenção, A é (i) um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre (por exemplo, 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-1 átomo de oxigênio e 0-1 átomo de enxofre), ou

(ii) anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10

membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico, em que o dito anel heteroarila ou anel heterobicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e em que o anel heterobicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}.

[0215] Em modalidades da invenção, A é um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Por exemplo, A é uma heteroarila de 8-10 membros contendo 1-3 heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-1 átomo de oxigênio e 0-1 átomo de enxofre. O anel heteroarila é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}.

[0216] Os exemplos representativos de A, desse modo, também incluem



,

em que a linha ondulada denota o ponto de ligação de A ao restante da molécula.

[0217] Em modalidades da invenção, A é um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, ou anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico, em que o dito anel heteroarila ou anel heterobicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e em que o anel heterobicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}.

[0218] Em modalidades da invenção, A é um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, ou anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1-3 átomos de nitrogênio ou 1-2 átomos de oxigênio ou 1 átomo de enxofre ou 1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico, em que o dito anel heteroarila ou anel heterobicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e em que o anel heterobicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e em que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído por um substituinte que é –(CO)-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}.

[0219] Em modalidades da invenção, o átomo de nitrogênio, quando

presente no anel heteroarila de 8-10 membros mencionado acima ou anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros mencionado acima, é não substituído ou substituído por C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}.

[0220] Em modalidades da invenção, Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6 membros ou anel heteroarila que compreende 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2 (de preferência, que compreende 1 átomo de oxigênio, ou 1 átomo de enxofre, ou um grupo S(=O) ou um $S(=O)_2$, ou 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou1-2 átomos de nitrogênio; que compreende, mais preferencialmente, 1 átomo de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio, ou1-2 átomos de nitrogênio), em que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila (de preferência, selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, e flúor-C_1-C_4-alquila), e em que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e em que o átomo de nitrogênio quando presente em Het^b é ainda opcionalmente substituído por C_1-C_4-alquila, em que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída por 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi.

[0221] Em modalidades da invenção, Het^b é azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-3-ila ou morfolin-1-ila, e é opcionalmente substituído por flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi (por exemplo, por metila, hidróxi-metila, metóxi e flúor).

[0222] Em modalidades da invenção, A é um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, ou um anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico em que quando A contém um nitrogênio, cujo nitrogênio é substituído por R^{ae} ou R^{Ae}.

[0223] Em modalidades da invenção, A é um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, ou um anel heterobicíclico parcialmente saturado de 8-10 membros contendo 1-3 átomos de nitrogênio ou 1-2 átomos de oxigênio ou 1 átomo de enxofre ou 0-1 grupo $S(=O)_2$ no anel heterobicíclico em que quando A contém um nitrogênio, cujo nitrogênio é substituído por R^{ae} ou R^{Ae}.

[0224] Em modalidades da invenção, A é um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que pelo menos um dos átomos de nitrogênio é substituído por R^{ae} ou R^{Ae}.

[0225] Em modalidades da invenção, A é um anel heteroarila de 8-10 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, em que um dos átomos de nitrogênio é substituído por R^{ae} ou R^{Ae}.

[0226] Em modalidades da invenção, R^{Ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, –(CO)-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila, em que a C_1-C_4alquila, em cada caso, é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}.

[0227] Em modalidades da invenção, R^{Ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, flúor-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila (por exemplo, metila).

[0228] Em modalidades da invenção, R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4-alquila, em que a dita alquila é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente

selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}.

[0229] Em modalidades da invenção, R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_2$-Het^b, -CH_2-CN, -$(CH_2)_2$-OH, -$(CH_2)_2$-O-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-C_1-C_4-alquila e -$(CH_2)_2$-di-C_1-C_4-alquilamino, (por exemplo, quando Het^b é selecionado dentre o grupo que consiste em azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-3-ila e morfolin-1-ila). De preferência, R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4-alquila e -CH_2-CN. De preferência R^{ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4-aquila.

[0230] Em modalidades da invenção, y é 0,1 ou 2 (de preferência, 0 ou 1).

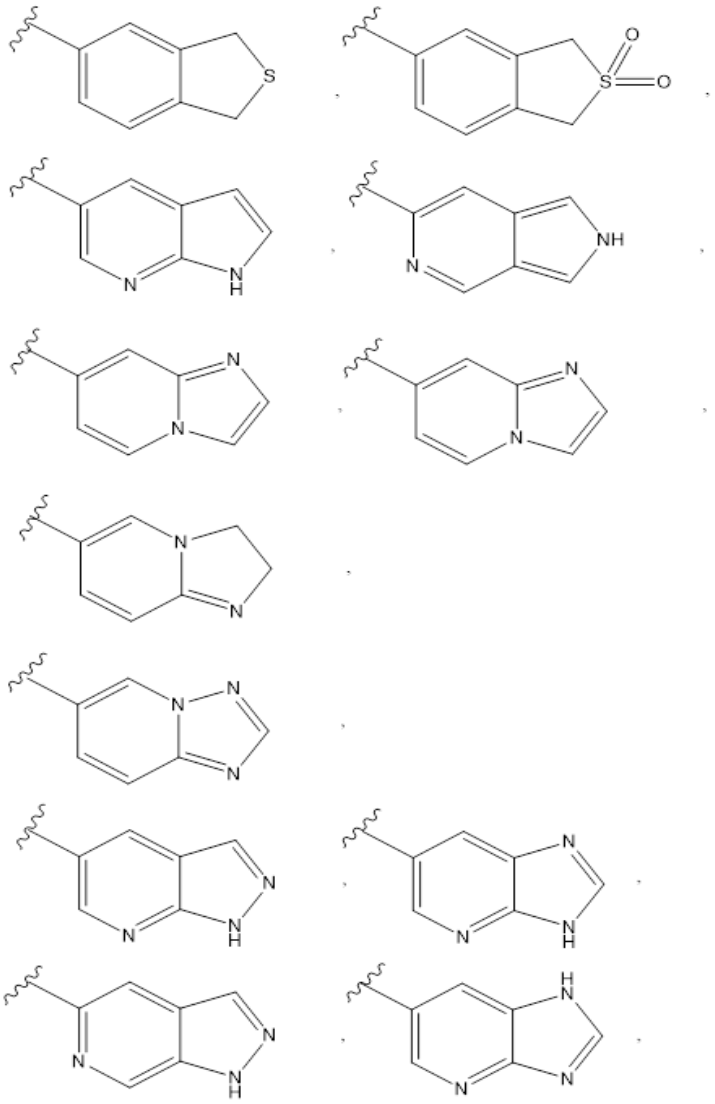
[0231] Em modalidades da invenção, x é 0, 1 ou 2 (de preferência, 0 ou 1).

[0232] Em modalidades da invenção, z é 0, 1 ou 2 (de preferência, 0 ou 1).

[0233] Em modalidades da invenção, R^q é selecionado dentre o grupo que consiste em C_1-C_4-alquila, hidróxi, C_1-C_4-alcóxi e NR^9R^{10} e y é 0 ou 1.

[0234] De preferência, R^q é selecionado dentre o grupo que consiste em C_1-C_4-alquila e hidróxi.

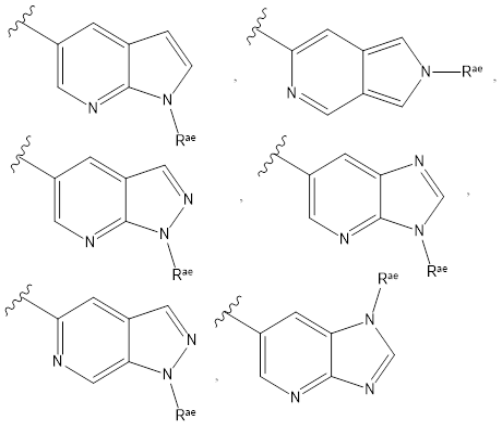
[0235] Exemplos típicos de A como um anel heteroarila ou anel heterobicíclico de 8-10 membros incluem



em que a linha ondulada denota o ponto de ligação de A ao restante da molécula,

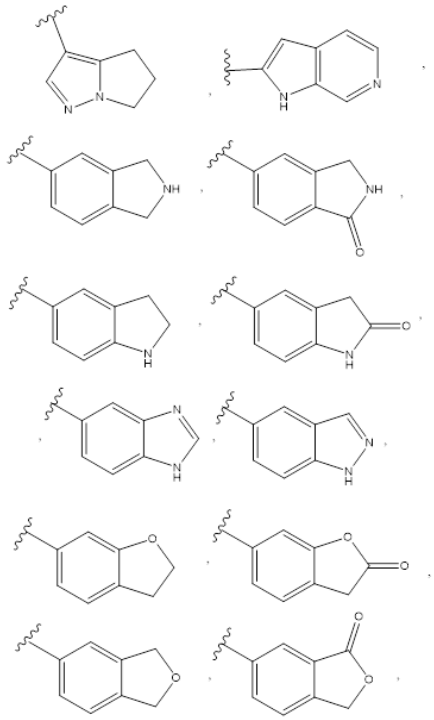
em que A é não substituído ou substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4} (de preferência, por 1 ou 2 R^{A4}), em que o átomo de nitrogênio na porção química NH nas estruturas acima também pode ser substituído por um N-R^{ae}, em que R^{ae} é C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}. De preferência, R^{ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila.

[0236] Por exemplo, exemplos típicos de A incluem



em que a linha ondulada denota o ponto de ligação de A ao restante da molécula., em que A é não substituído ou substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4} (de preferência, por 1 ou 2 R^{A4}), em que R^{ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}. De preferência, R^{ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila.

[0237] Os exemplos representativos de A também incluem:

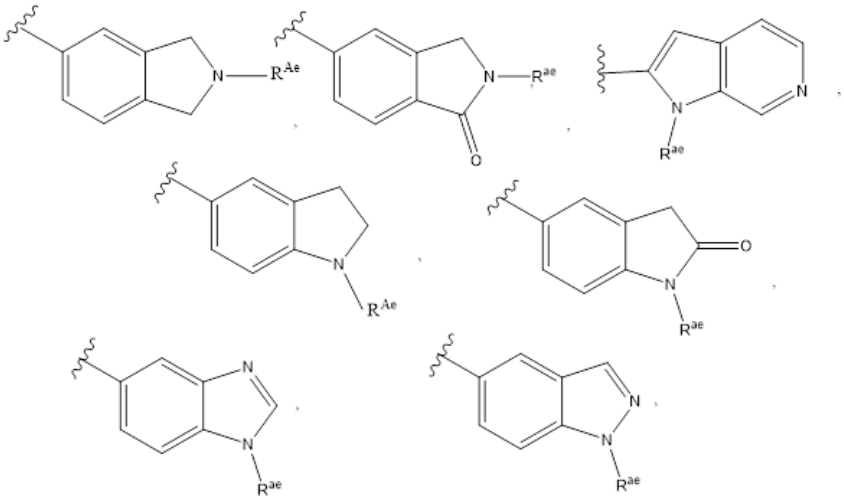


em que a linha ondulada denota o ponto de ligação de A ao restante da molécula,

em que A é não substituído ou substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5

R^{A4} (de preferência, por 1 ou 2 R^{A4}), em que o átomo de nitrogênio na porção química NH nas estruturas acima também pode ser substituído por um N-R^{Ae} ou N-R^{ae} , em que R^{Ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, –(CO)-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila, em que a C_1-C_4alquila, em cada caso, é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10} e R^{ae} é C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}. De preferência, R^{Ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila. De preferência, R^{ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila.

[0238] Desse modo, exemplos típicos de A incluem:

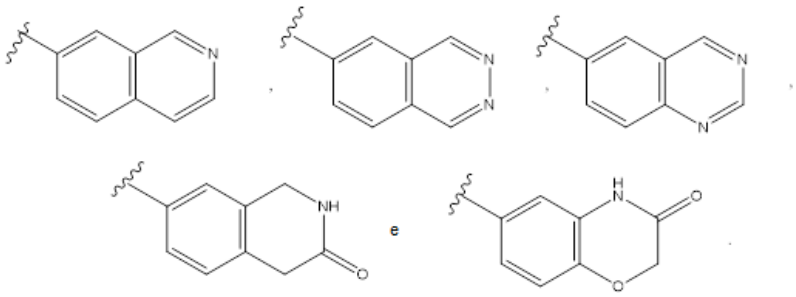


em que a linha ondulada denota o ponto de ligação de A ao restante da molécula,

em que A é não substituído ou substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4} (de preferência, por 1 ou 2 R^{A4}), em que R^{Ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, –(CO)-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila, em que a C_1-C_4alquila, em cada caso, é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10} e R^{ae} é C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 ou 2

substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}. De preferência, R^{ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila. De preferência, R^{ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila.

[0239] Outros exemplos representativos de A incluem,

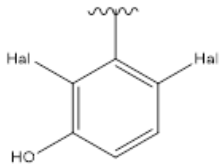


em que a linha ondulada denota o ponto de ligação de A ao restante da molécula, em que A é não substituído ou substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4} (de preferência, por 1 ou 2 R^{A4}), em que o átomo de nitrogênio na porção química NH nas estruturas acima também pode ser substituído por um N-R^{ae} ou N-R^{Ae}, em que R^{Ae} é selecionado dentre o grupo que consiste em hidrogênio, –(CO)-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila, em que a C_1-C_4alquila, em cada caso, é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10} e R^{ae} é C_1-C_4-alquila que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquilóxi, Het^b e NR^9R^{10}. De preferência, R^{Ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila. De preferência, R^{ae} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, tal como, metila. O termo "C_{6-10} arila", conforme usado no presente documento e também com referência ao substituinte B, se refere a um grupo fenila ou naftila, em que a fenila ou naftila é não substituída ou substituída por 1,2, 3 ou 4 (de preferência, 1 ou 2) R^{Ba}.

[0240] Em modalidades da invenção, R^{Ba} é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em hidróxi, NH_2, C_1-C_4-alquila

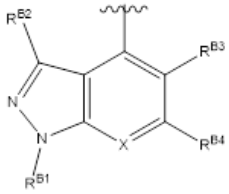
e halo, ou preferencialmente selecionado dentre o grupo que consiste em hidróxi, C_1-C_4-alquila e halo.

[0241] Em modalidades da invenção, B é 3-hidróxi-fenila ou 3-hidróxi-naftila, em que B é não substituído ou substituído por 1, 2 ou 3 átomos de halo (de preferência, cloro). Em outras modalidades da invenção, B é



em que Hal representa um átomo de halogênio.

[0242] Em modalidades da invenção, B é



em que X é N ou C-R^{B5};

R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila);

R^{B2} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro), C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ciclopropila e NH_2;

R^{B3} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro), ciclopropila e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila);

R^{B4} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro ou flúor) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou R^{B3} e R^{B4} em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são ligados, formam um anel de 4-6 membros (de preferência, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 5-6 membros) fundido ao anel aromático contendo X;

R^{B5} é independentemente selecionado dentre hidrogênio,

halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila),

Em modalidades da invenção, X é N ou C-R^{B5},

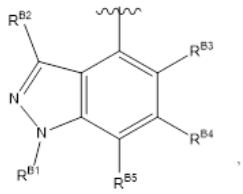
R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila,

R^{B2} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e NH_2,

R^{B3} e R^{B4} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), ou R^{B3} e R^{B4} em conjunto com os átomos aos quais os mesmos são ligados, formam um anel de 4-6 membros (de preferência, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 5-6 membros) usado para o anel aromático contendo X.

[0243] R^{B5} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila).

[0244] Em modalidades da invenção, B é



em que R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila,

R^{B2} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila e NH_2,

R^{B3} e R^{B4} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, halo (de preferência, flúor ou cloro, mais preferencialmente cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila),

R^{B5} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila),

Em modalidades da invenção, X é N ou C-R^{B5},

em que R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila,

R^{B2} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e NH_2,

R^{B3} e R^{B4} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila).

[0245] R^{B5} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila).

[0246] Em modalidades da invenção, X é N ou CH, de preferência, X é CH.

[0247] Em modalidades da invenção, X é CH e R^{B1} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (tal como, metila).

[0248] Em modalidades da invenção, R^{B1} é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila (tal como, metila), de preferência, R^{B1} é hidrogênio.

[0249] Em modalidades da invenção, R^{B2} é hidrogênio ou amino, de preferência, R^{B2} é hidrogênio.

[0250] Em modalidades da invenção, R^{B3} e R^{B4} são, cada um, independentemente selecionados dentre halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila).

[0251] A presente invenção fornece compostos da Fórmula (I) e (Ia), em que R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila,

R^{B2} é amino, R^{B3} é halo (de preferência, cloro) e R^{B4} é metila, e X é CH, ou

R^{B2} é amino, R^{B3} é halo (de preferência, cloro) ou metila, R^{B4} é hidrogênio, X é CH, ou

R^{B2} é hidrogênio, R^{B3} é halo (de preferência, cloro) ou metila e R^{B4} é hidrogênio, X é CH,

[0252] Em modalidades da invenção, R^{B2} é amino, R^{B3} e R^{B4} são, ambos, halo (de preferência, cloro), e X é CH.

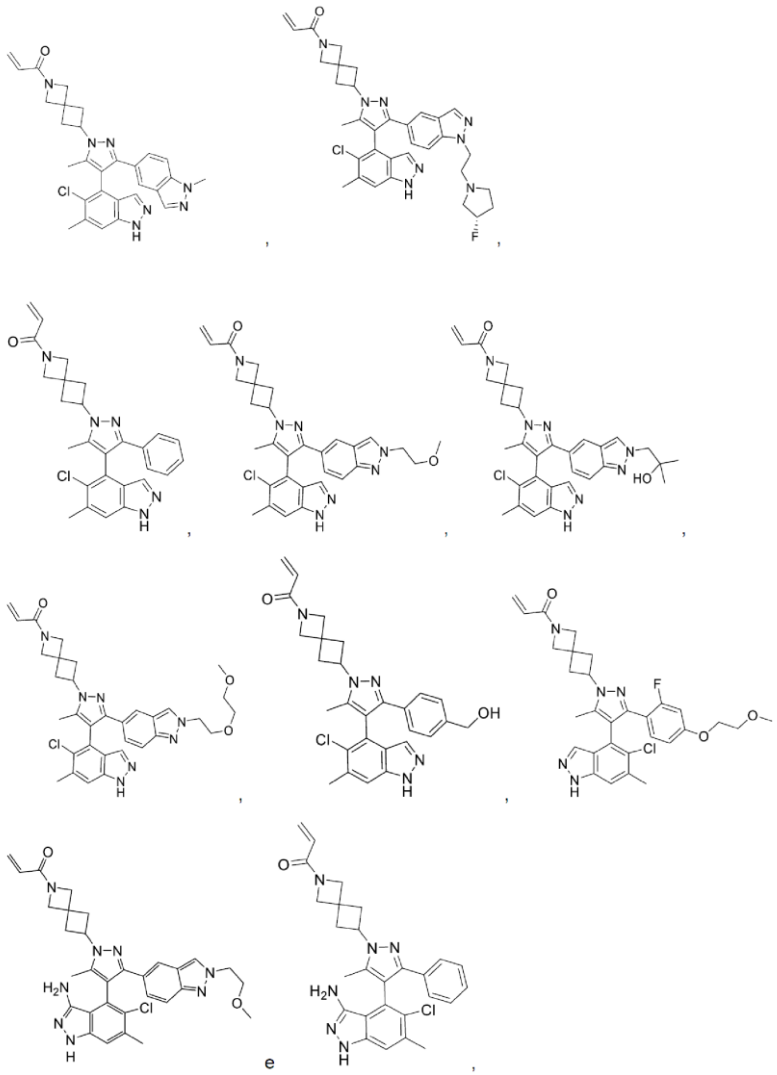
[0253] Em modalidades da invenção, R^{B1} é C_1-C_4-alquila (de

preferência, metila), R^{B2}, R^{B3}, R^{B4} e R^{B5} são todos hidrogênio.

[0254] Em modalidades da invenção, X é N, R^{B1} e R^{B2} são hidrogênio, R^{B3} é independentemente selecionado dentre halo (de preferência, cloro) e C_1-C_4-alquila (de preferência, metila), R^{B4} é halo (de preferência, cloro).

[0255] Em um outro aspecto da invenção é fornecido um composto que é selecionado dentre qualquer um mostrado nos Exemplos, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0256] Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto que é selecionado dentre o grupo que consiste em:

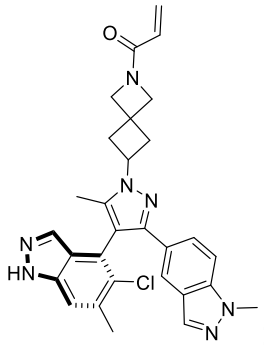


e

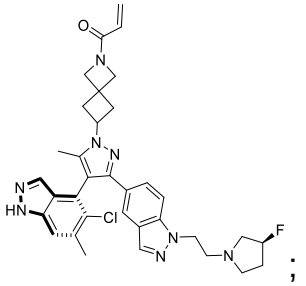
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0257] Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto

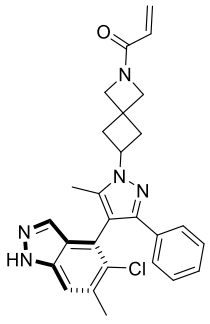
que é selecionado dentre o grupo que consiste em:
a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 1a),


;

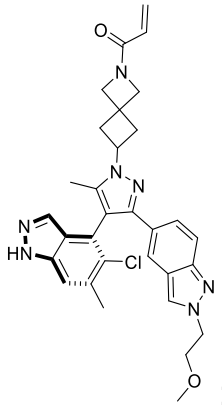
a(*R*)(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 18a),


;

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 26a),

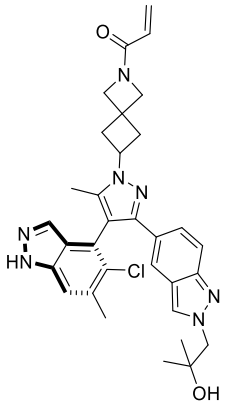

;

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 41a),



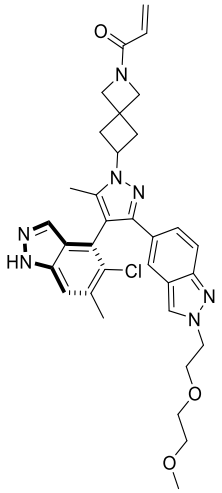
;

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 42a),



;

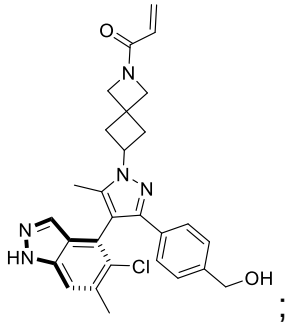
a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 43a),



;

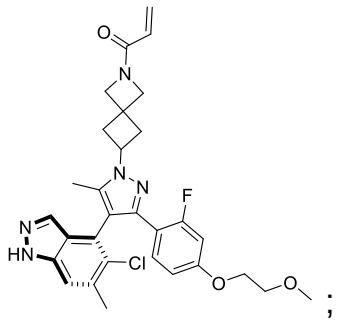
a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-5-

metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 47a),



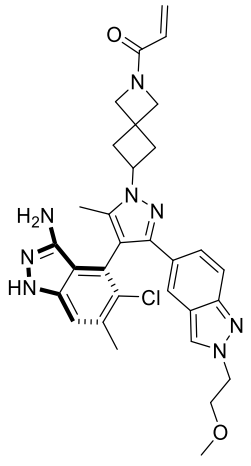
;

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 60a),



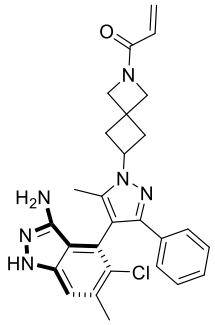
;

a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 69a),



; e

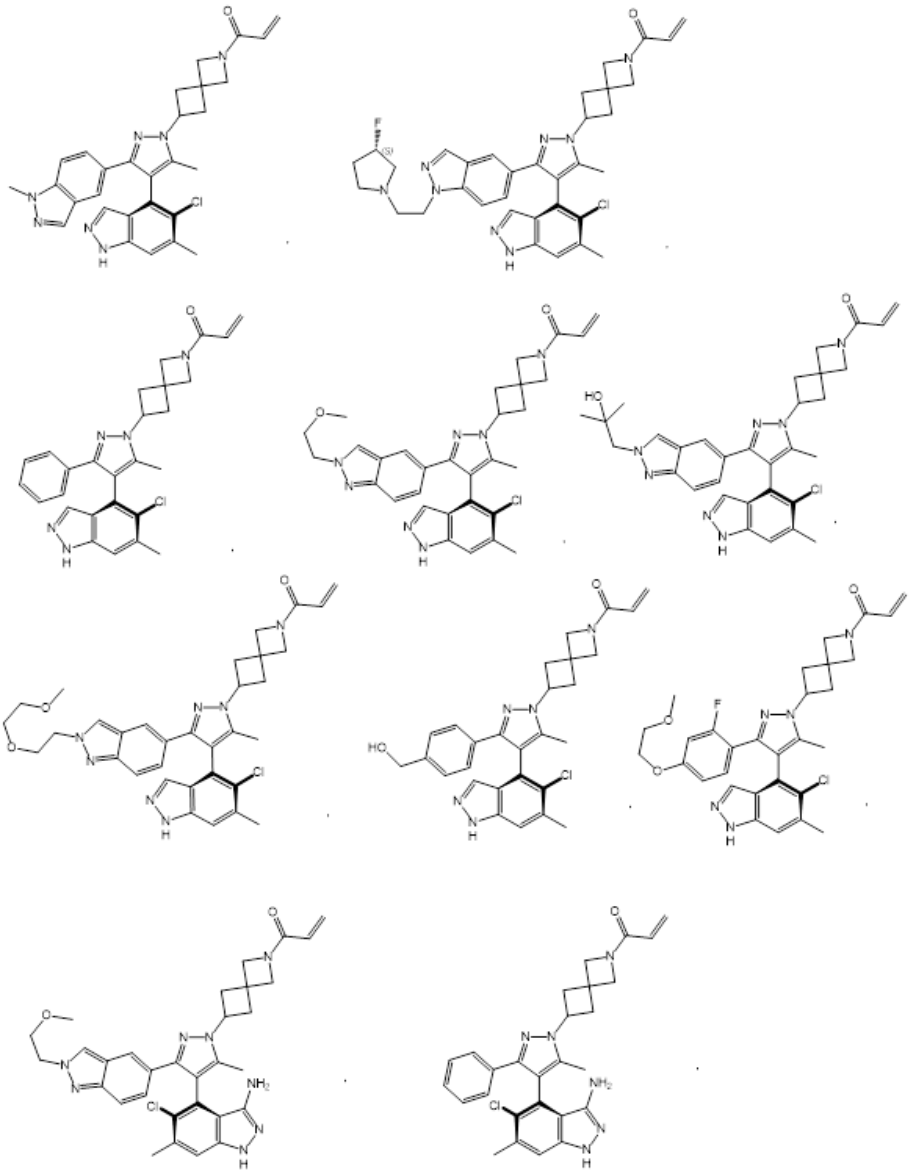
a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Exemplo 70a),



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0258] A presente invenção fornece um composto que é selecionado dentre o grupo que consiste em:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0259] Dependendo da escolha dos materiais de partida e procedimentos, os compostos podem estar presentes na forma de um dos possíveis isômeros ou como misturas dos mesmos, por exemplo, como isômeros ópticos puros, ou como misturas de isômeros, tais como racematos e misturas diastereoméricas, dependendo do número de centros assimétricos. A presente invenção se destina a incluir todos tais isômeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, misturas enantiomericamente enriquecidas, misturas diastereoméricas e formas opticamente puras. Isômeros opticamente ativos (R) e (S) podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais ou resolvidos usando técnicas convencionais. Se o composto contiver uma cicloalquila dissubstituída ou trissubstituída, o substituinte (ou substituintes) de cicloalquila pode ter uma configuração cis ou trans. A presente invenção inclui configurações cis e trans de grupos cicloalquila substituídos, assim como misturas dos mesmos. Todas as formas tautoméricas se destinam também a estar incluídas. Em particular, quando um anel heteroarila contendo N como um átomo de anel for 2-pirodona, por exemplo, tautômeros quando a carbonila é mostrada como um hidróxi (por exemplo, 2-hidroxipiridina) são incluídos.

[0260] Conforme usado no presente documento, os termos "sal" ou "sais" se referem a um sal de adição de ácido ou de adição de base de um composto da invenção. "Sais" incluem, em particular, "sais farmaceuticamente aceitáveis". O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a sais que retêm a eficácia biológica e propriedades dos compostos da presente invenção e que, tipicamente, não são biologicamente, ou de outro modo, indesejáveis. Em muitos casos, os compostos da presente invenção têm capacidade para formar sais de ácido e/ou base em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos semelhantes aos mesmos.

[0261] Sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis

podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos dos quais podem ser derivados sais incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares. Ácidos orgânicos a partir dos quais podem ser derivados sais incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido sulfossalicílico, ácido trifluoroacético e similares.

[0262] Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas.

[0263] Bases inorgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sais de amônio e metais das colunas I a XII da tabela periódica. Em certas modalidades, os sais são derivados de sódio, potássio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, prata, zinco e cobre; sais particularmente adequados incluem sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio.

[0264] Bases orgânicas a partir das quais sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas que incluem aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, resinas de troca iônica básica e similares. Certas aminas orgânicas incluem isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina e trometamina.

[0265] Em outro aspecto, a presente invenção fornece compostos em acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, brometo/bromidrato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloreto/cloridrato, clorteofilonato, citrato, etandissulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, iodeto de hidrogênio/iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato,

metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrogênio/di-hidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfossalicilato, sulfato, tartrato, trifenatato de tosilato, trifluoroacetato ou forma salina de xinafoato.

[0266] Sais farmaceuticamente aceitáveis são preferenciais.

[0267] Qualquer fórmula apresentada no presente documento também se destina a representar formas não marcadas assim como formas isotopicamente marcadas dos compostos. Os compostos isotopicamente marcados têm estruturas representadas pelas fórmulas fornecidas no presente documento, exceto por um ou mais átomos serem substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tal como, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, respectivamente. A invenção inclui vários compostos isotopicamente marcados, conforme definido no presente documento, por exemplo aqueles nos quais isótopos radioativos, tais como ^{3}H e ^{14}C, ou aqueles nos quais isótopos não radioativos, tais como ^{3}H e ^{14}C, estão presentes. Tais compostos isotopicamente marcados são úteis em estudos metabólicos (com ^{14}C), estudos cinéticos de reação (com, por exemplo, ^{2}H e ^{13}H), técnicas de detecção ou imageamento, tal como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) incluindo ensaios de distribuição de fármacos ou substratos no tecido, ou em tratamento radioativo de pacientes. Em particular, um composto ^{18}F pode ser particularmente desejável para estudos PET ou SPECT. Compostos isotopicamente marcados de fórmula (I) podem ser, de modo geral, preparados por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou por

processos análogos aos descritos nos Exemplos anexos com o uso de reagentes isotopicamente marcados adequados no lugar do reagente não marcado anteriormente usado.

[0268] Além disso, a substituição por isótopos mais pesados, particularmente deutério (isto é, ^{2}H ou D) pode conferir certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, tempo de meia-vida in vivo aumentado ou requisitos de dosagem reduzidos ou uma melhora do índice terapêutico. É entendido que o deutério nesse contexto é considerado um substituinte de um composto da fórmula (I). A concentração de um tal isótopo mais pesado, especificamente deutério, pode ser definida pelo fator de enriquecimento isotópico. O termo "fator de enriquecimento isotópico", conforme usado no presente documento, significa a razão entre a abundância isotópica e a abundância natural de um isótopo especificado. Se um substituinte em um composto da presente invenção for denotado deutério, esse composto tem um fator de enriquecimento isotópico para cada átomo de deutério designado de pelo menos 3500 (52,5% de incorporação de deutério em cada átomo de deutério designado), pelo menos 4000 (60% de incorporação de deutério) pelo menos 4500 (67,5% de incorporação de deutério), pelo menos 5000 (75% de incorporação de deutério), pelo menos 5500 (82,5% de incorporação de deutério), pelo menos 6000 (90% de incorporação de deutério), pelo menos 6333,3 (95% de incorporação de deutério), pelo menos 6466,7 (97% de incorporação de deutério), pelo menos 6600 (99% de incorporação de deutério) ou pelo menos 6633,3 (99,5% de incorporação de deutério).

[0269] A invenção também se refere aos compostos de qualquer uma das modalidades mencionadas, em que um ou mais átomos de hidrogênio em um ou mais substituintes são substituídos por deutério, por exemplo, todos os hidrogênios em um ou mais substituintes de

alquila são substituídos por deutério (a respectiva porção química/porções químicas são, então, perdeuteradas).

[0270] Em modalidades da invenção, C_1-C_3-alquila (ou metila) pode ser deuterada ou perdeuterada, em particular, quando a C_1-C_3-alquila (ou metila) está presente como substituinte C nos compostos da invenção e/ou quando a C_1-C_3-alquila (ou metila) está presente como um substituinte em A e/ou B, quando A ou B for um anel indazolila.

[0271] A invenção também se refere a formas cristalinas dos compostos da fórmula (I).

[0272] A forma cristalina de hidrato (Modificação HA) do Composto X pode ser obtida a partir de solvato de isopropila (IPA), solvato de etanol (EtOH), solvato de metanol e solvato de propilenoglicolato do Composto X. A forma cristalina de hidrato (Modificação HA) do Composto X pode ser caracterizada por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende pelo menos um, dois, três ou quatro picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 8,2°, 11,6°, 12,9° e 18,8°, medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å. A forma cristalina de hidrato (Modificação HA) também pode ser caracterizada por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende pelo menos um, dois, três ou quatro ou todos os picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 8,2°, 11,6°, 12,1°, 12,9°, 14,6°, 16,2°, 18,8°, 20,4°e 24,1°, medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å.

[0273] O solvato de álcool isopropílico (IPA) do Composto X pode ser caracterizado por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende pelo menos um, dois ou três picos tendo valores de ângulo de refração 2θ CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo

que consiste em 7,5°, 12,5° e 17,6° medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å. O solvato de álcool isopropílico do Composto X pode ser caracterizado por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende pelo menos um, dois, três ou quatro ou mais, ou todos os picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,5°, 12,5°, 15,5°, 16,4°, 17,6°, 21,4° e 24,4°, medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å.

[0274] O solvato de etanol (EtOH) do Composto X pode ser caracterizado por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende pelo menos um, dois, três ou quatro picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,9°, 12,7°, 18,2° e 23,1°, medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å. O solvato de etanol do Composto X pode ser caracterizado por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende pelo menos um, dois, três ou quatro ou mais, ou todos os picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,9°, 12,7°, 13,1°, 15,5°, 15,9°, 16,9°, 18,2°, 18,6° e 23,1°, medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å.

[0275] O solvato de propilenoglicol do Composto X pode ser caracterizado por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende pelo menos um, dois, três ou quatro picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,3°, 13,2°, 18,0° e 22,5°, medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å. O solvato de propilenoglicol do Composto X pode ser caracterizado por um padrão de difração de raios X em pó (XRPD) que compreende

pelo menos um, dois, três ou quatro ou mais, ou todos os picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,3°, 13,2°, 15,6°, 16,2°, 18,0°, 22,5°, 22,8°, 23,2° e 25,1°, medidos a uma temperatura de cerca de 25□C e um comprimento de onda de raios X, λ, de 1,5418 Å.

[0276] Conforme usado no presente documento, o termo "carreador farmaceuticamente aceitável" inclui qualquer um ou mais selecionados dentre todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, tensoativos, antioxidantes, conservantes (por exemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotônicos, agentes de retardamento da absorção, sais, conservantes, estabilizantes de fármaco, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, corantes e semelhantes e combinações dos mesmos, como seria conhecido pelos versados na técnica (consultar, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, páginas 1289- 1329). Exceto na medida em que qualquer carreador convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas ou farmacêuticas é contemplado.

[0277] O termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da presente invenção se refere a uma quantidade do composto da presente invenção que irá induzir a resposta biológica ou médica de um indivíduo, por exemplo, redução ou inibição de uma enzima ou atividade proteica, ou melhorar os sintomas, aliviar as afecções, atrasar ou retardar a progressão da doença ou prevenir uma doença, etc. Em uma modalidade não limitante, o termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a um indivíduo, é eficaz para (1) aliviar, inibir, prevenir e/ou melhorar, pelo menos parcialmente, uma afecção ou um distúrbio ou uma doença, tal

como, um câncer desencadeado por uma mutação KRAS, HRAS ou NRAS G12C.

[0278] Em outra modalidade não limitante, o termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a uma célula ou um tecido ou um material biológico não celular ou um meio, é eficaz em reduzir ou inibir, pelo menos parcialmente, a atividade de proteína mutante KRAS, HRAS ou NRAS G12C.

[0279] Conforme usado no presente documento, o termo "indivíduo" se refere a um animal. Tipicamente, o animal é um mamífero. Um indivíduo também se refere a, por exemplo, primatas (por exemplo, seres humanos, homem ou mulher), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, camundongos, peixe, pássaros e similares. Em certas modalidades, o indivíduo é um primata. Em ainda outras modalidades, o indivíduo é um ser humano.

[0280] Conforme usado no presente documento, o termo "inibir", "inibição" ou "inibindo" se refere à redução ou supressão de uma dada afecção, sintoma ou distúrbio, ou doença, ou uma redução significativa na atividade de linha de base de uma atividade ou processo biológico.

[0281] Conforme usado no presente documento, o termo "tratar", "que trata" ou "tratamento" de qualquer doença ou distúrbio se refere, em uma modalidade, a melhorar a doença ou distúrbio (isto é, retardar ou parar ou reduzir o desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos seus sintomas clínicos). Em outra modalidade, "tratar", "que trata" ou "tratamento" se refere ao alívio ou à amenização de pelo menos um parâmetro físico que inclui aqueles que podem não ser discerníveis pelo paciente. Em ainda outra modalidade, "tratar", "que trata" ou "tratamento" se refere à modulação da doença ou distúrbio, seja fisicamente (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico) ou

ambos. Em ainda outra modalidade, "tratar", "tratando" ou "tratamento" se refere a prevenir ou retardar o aparecimento ou desenvolvimento ou progressão da doença ou distúrbio.

[0282] Conforme usado no presente documento, um indivíduo "necessita de" um tratamento se tal indivíduo se beneficiar biológica, medicamente ou em termos de qualidade de vida de tal tratamento.

[0283] Como usado no presente documento, o termo "um", "uma", "o", "a" e termos similares usados no contexto da presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações) devem ser interpretados como abrangendo tanto o singular como o plural, a não ser que indicado de outro modo no presente documento ou claramente contraditado pelo contexto.

[0284] Todos os métodos descritos no presente documento podem ser realizados em qualquer ordem adequada a não ser que indicado de outro modo no presente documento ou claramente contradito de outro modo pelo contexto. O uso de qualquer um dos e todos os exemplos, ou linguagem exemplificativa (por exemplo, "como"), fornecidos no presente documento, se destina meramente a iluminar melhor a invenção e não coloca uma limitação no escopo da invenção de outra forma reivindicada.

[0285] Qualquer centro assimétrico nos compostos da presente invenção pode estar presente em uma mistura racêmica ou em uma mistura de enantiômeros ou na forma enantiomericamente enriquecida. Em certas modalidades, por exemplo, como uma mistura de enantiômeros, cada centro assimétrico está presente em pelo menos 10% de excesso enantiomérico, pelo menos 20% de excesso enantiomérico, pelo menos 30% de excesso enantiomérico, pelo menos 40% de excesso enantiomérico, pelo menos 50% de excesso enantiomérico, pelo menos 60% de excesso enantiomérico, pelo menos 70% de excesso enantiomérico, pelo menos 80% de excesso

enantiomérico, pelo menos 90% de excesso enantiomérico, pelo menos 95% de excesso enantiomérico, ou pelo menos 99% de excesso enantiomérico. Em certas modalidades, por exemplo, na forma enantiomericamente enriquecida, cada centro assimétrico está presente em pelo menos 50% de excesso enantiomérico, pelo menos 60% de excesso enantiomérico, pelo menos 70% de excesso enantiomérico, pelo menos 80% de excesso enantiomérico, pelo menos 90% de excesso enantiomérico, pelo menos 95% de excesso enantiomérico, ou pelo menos 99% de excesso enantiomérico.

[0286] Consequentemente, conforme usado no presente documento, um composto da presente invenção pode estar sob a forma de um dos possíveis isômeros, enantiômeros, atropisômeros, diastereoisômeros, tautômeros ou misturas dos mesmos, por exemplo, como diastereoisômeros substancialmente puros, isômeros ópticos (enantiômeros), racematos ou misturas dos mesmos.

[0287] Quaisquer misturas de isômeros resultantes podem ser separadas com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, em isômeros geométricos puros ou substancialmente puros ou ópticos, diastereoisômeros, atropisômeros, racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada.

[0288] Quaisquer racematos resultantes dos produtos finais ou intermediários podem ser resolvidos nos enantiômeros ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação dos sais diastereoisoméricos dos mesmos, obtidos com um ácido ou base opticamente ativo e liberação do composto ácido ou básico opticamente ativo. Em particular, uma porção química básica pode ser assim usada para a resolução dos compostos da presente invenção nos seus enantiômeros ópticos, por exemplo, por cristalização fracionada de um sal formado com um ácido opticamente ativo, por exemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-

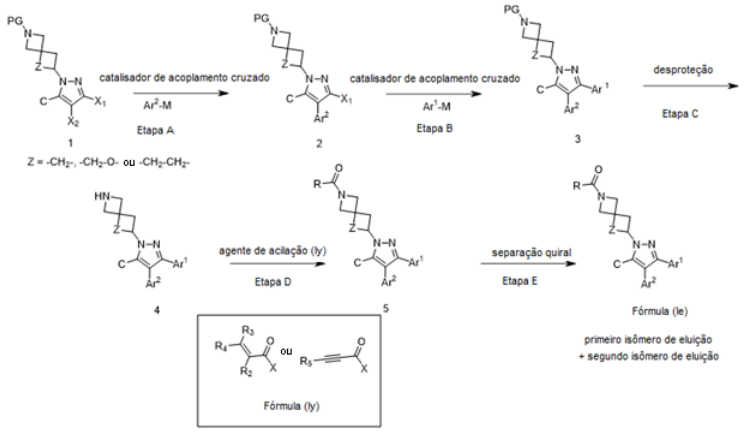
p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico ou ácido canfor-10-sulfônico. Produtos racêmicos também podem ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) com o uso de um adsorvente quiral.

[0289] Tipicamente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os Esquemas fornecidos infra. Os exemplos que descrevem vias sintéticas específicas, e os esquemas genéricos abaixo fornecem orientação para o químico sintético versado na técnica, que irá observar prontamente que o solvente, concentração, reagente, grupo protetor, ordem de etapas sintéticas, tempo, temperatura e similares podem ser modificados conforme necessário.

[0290] Os esquemas fornecidos infra se destinam a representar diastereômeros/enantiômeros únicos, assim como suas misturas isoméricas. A separação de diastereômeros/enantiômeros pode ser realizada de acordo com técnicas descritas no presente documento. Se não definidos de outro modo, nos esquemas gerais descritos abaixo, os substituintes Z, X_1, X_2, Ar^1 e Ar^2 são conforme definidos no presente documento. Nos esquemas gerais abaixo, Ar^1 corresponde a um substituinte A, conforme definido para um composto da fórmula (I) e Ar^2 corresponde a um substituinte B, conforme definido para um composto da fórmula (I). Em particular, os substituintes C, R^2, R^3, R^4 e R^5 são conforme definidos no presente documento e, em particular, nas reivindicações. O grupo protetor de amina (também denominado no presente documento como grupo protetor de nitrogênio) é denominado como "PG" nos Esquemas abaixo. Nos Esquemas abaixo, o composto da fórmula (Iy) é um composto da fórmula RC(O)-X e o substituinte R-C(O) ligado ao átomo de nitrogênio do ligante espiro no composto da fórmula (Ie) deve ser interpretado de modo correspondente. Nos Esquemas abaixo, Ar^1 corresponde ao substituinte A do composto da fórmula (I), conforme adequado, e Ar^2 corresponde ao substituinte B do

composto da fórmula (I), conforme adequado.

Esquema-1

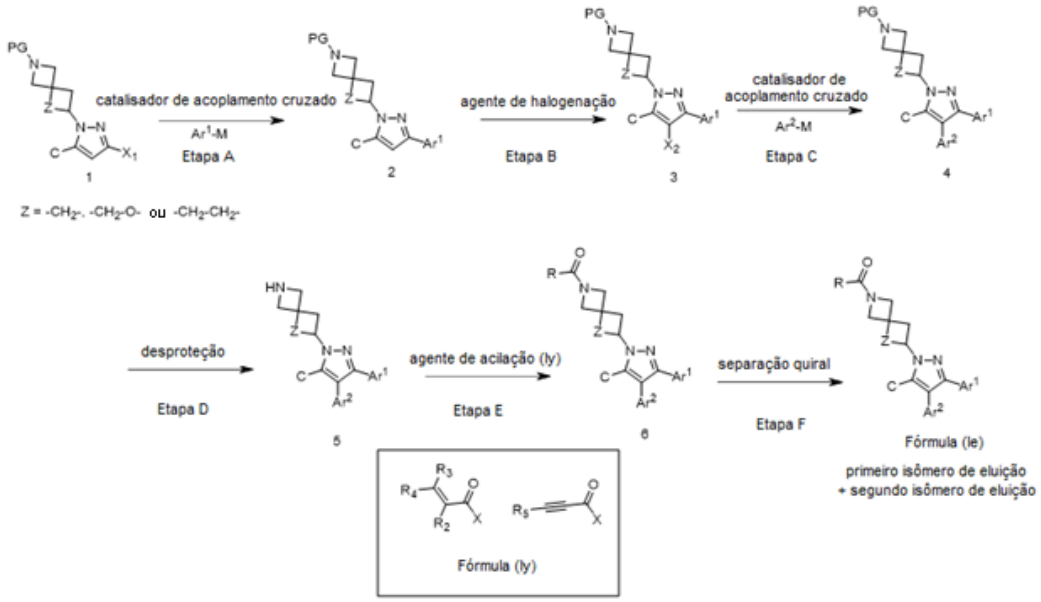


[0291] Síntese do Esquema-1: Um composto da Fórmula (Ie), conforme revelado no presente documento, pode ser sintetizado conforme descrito no Esquema-1. Um heteroaromático di-halogenado adequado (1) é reagido com um parceiro de acoplamento de arila ou heteroarila (Ar^2), tal como, um ácido/éster borônico em uma reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki (ou Stille) na presença de um catalisador de paládio, tal como, RuPhos-Pd-G3/RuPhos em um solvente, tal como, 1,4-dioxano (ou tolueno) com uma base, tal como K_3PO_4 (ou Na_2CO_3) para fornecer o composto (2). Na etapa B, o substituinte Ar^1 é introduzido com uma reação de acoplamento cruzado de paládio, com o uso de um sistema arila ou heteroarila adequadamente funcionalizado, por exemplo, um ácido aril borônico na presença de um catalisador de paládio, tal como, RuPhos-Pd-G3/RuPhos em um solvente, tal como, tolueno com uma base, tal como, K_3PO_4 para fornecer o composto (3). Na etapa C, os grupos protetores (PG) são removidos sob condições adequadas dependendo do grupo protetor usado. Por exemplo o grupo Boc do composto (3) é removido com o uso de condições conhecidas na técnica, com um ácido orgânico, tal como, ácido trifluoroacético em um solvente, tal como, diclorometano ou com um ácido mineral, tal como, ácido sulfúrico em um solvente, tal como, 1,4-dioxano para fornecer o composto (4). Ar^2 também pode

conter um grupo protetor (por exemplo, THP) que é removido na mesma reação sob as condições anteriormente mencionadas para clivar o grupo Boc. Na etapa D, o composto (5) pode ser produzido por reação do composto (4) com um composto da fórmula (Iy) em que X é um grupo de saída, por exemplo, halo (tal como, cloro) na presença de uma base adequada (tal como, base de Hunig); ou em que X é OH e a reação é realizada sob condições de formação de ligação de amida padrão (por exemplo, na presença de um reagente de acoplamento de amida, tal como, HATU e uma base adequada, tal como DIPEA). Por exemplo, a acrilamida é introduzida tratando-se o composto (4) com ácido acrílico na presença de um agente de acoplamento, tal como, anidrido propilfosfônico e uma base, tal como, base de Hunig em um solvente, tal como, cloreto de metileno para fornecer o composto (5). Alternativamente, o composto (4) pode ser tratado com cloreto de acriloíla na presença de uma base, tal como, bicarbonato de sódio aquoso em um solvente, tal como, THF. Na etapa E, a mistura de atropisômeros é separada com o uso de condições de SFC ou HPLC com a coluna e eluente adequados.

[0292] Os compostos (1), (2), (3) e (4) conforme mostrados e descritos acima para o Esquema-1 são intermediários úteis para preparar os compostos da Fórmula (Ie)

Esquema-2

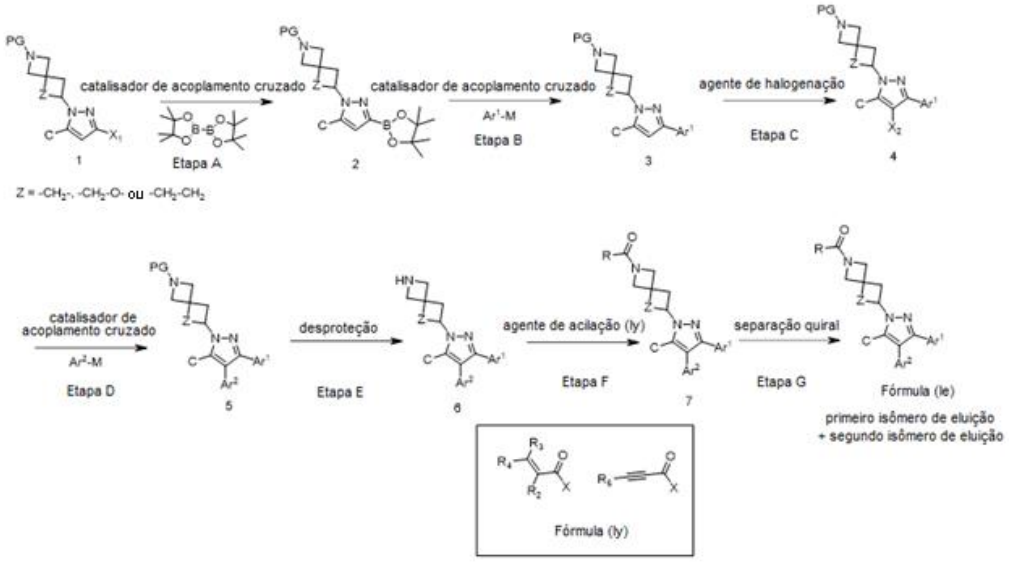


[0293] Síntese do Esquema-2: O Esquema-2 fornece um método alternativo para preparação dos compostos da Fórmula (Ie), conforme revelado no presente documento. Após uma reação de acoplamento cruzado, tal como, uma reação de Suzuki de um heteroaromático halogenado (1) com um parceiro de acoplamento de arila ou heteroarila, tal como, um ácido/éster borônico na presença de um catalisador de paládio, tal como, RuPhos-Pd-G3/RuPhos em um solvente, tal como, 1,4-dioxano (ou tolueno) com uma base, tal como, K_3PO_4 (ou Na_2CO_3), o composto (2) é tratado com um agente de halogenação, tal como, N-iodossuccinimida ou N-bromossuccinimida em um solvente, tal como, THF ou CH_3CN. Na etapa C, o substituinte Ar^2 é introduzido com uma reação de acoplamento catalisada por paládio, com o uso de um sistema de arila ou heteroarila adequadamente funcionalizado, por exemplo, um éster aril borônico na presença de um catalisador de paládio, tal como, RuPhos-Pd-G3/RuPhos em um solvente, tal como, 1,4-dioxano com uma base, tal como, K_3PO_4 para fornecer o composto (4). As etapas restantes D – F são análogas às etapas C – E no Esquema-1 descrito acima.

[0294] Os compostos (1), (2), (3), (4) e (5), conforme mostrado e

descrito acima para o Esquema-2 são intermediários úteis para preparar os compostos da Fórmula (Ie)

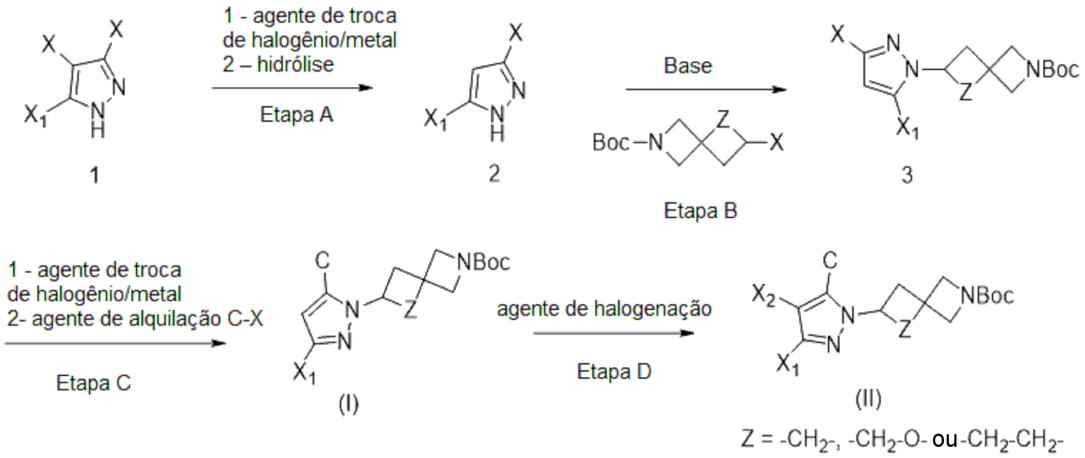
Esquema-3



[0295] Síntese do Esquema-3: O Esquema-3 fornece um método alternativo para preparação dos compostos da Fórmula (Ie), conforme revelado no presente documento. O heteroaromático halogenado (1) é convertido em éster borônico heteroaromático (2) com bis-(pinacolato)-diboro na presença de um catalisador de paládio, tal como, aduto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ em um solvente, tal como, 1,4-dioxano com uma base, tal como, acetato de potássio. Na etapa B, o substituinte Ar^1 é introduzido com uma reação de acoplamento de paládio, com o uso de um sistema de arila ou heteroarila adequadamente funcionalizado, por exemplo, haleto de heteroarila na presença de um catalisador de paládio, tal como, RuPhos-Pd-G3/RuPhos em um solvente, tal como, tolueno com uma base, tal como, K_3PO_4 para fornecer o composto (3). As etapas restantes C – G são análogas às etapas B – F no Esquema-2 descrito acima.

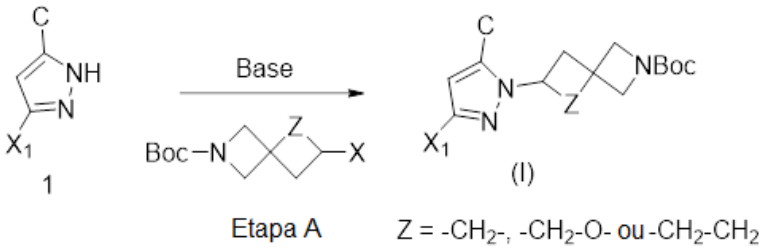
[0296] Os compostos (1), (2), (3), (4), (5) e (6), conforme mostrados e descritos acima para o Esquema-3 são intermediários úteis para preparar os compostos da Fórmula (Ie)

Esquema-4



[0297] Síntese do Esquema-4: Um composto heteroaromático halogenado da fórmula (I) ou um composto heteroaromático di-halogenado da fórmula (II) pode ser obtido conforme descrito no Esquema-4. Um heteroaromático tri-halogenado adequado (1), tal como, 3,4,5-dibromo-1*H*-pirazol é reagido com um agente de troca de metal-halogênio, tal como, um agente de alquil lítio, por exemplo, *n*-bultil lítio, em um solvente, tal como, THF, para fornecer após a hidrólise, por exemplo, com metanol, o composto (2). Na etapa B, um ligante N-protegido é introduzido por reação com um ligante N-protegido adequadamente funcionalizado, por exemplo, funcionalizado com um tosilato na presença de uma base, tal como, carbonato de césio em um solvente, tal como, DMF para fornecer o composto (3). Na etapa C, uma troca de halogênio/metal é realizada com o uso do reagente adequado, tal como, *n*-butil lítio, em um solvente, tal como, THF para fornecer, após a reação com o agente alquilante adequado, tal como iodeto de metila, o composto heteroaromático halogenado da fórmula (I). O composto da fórmula (I) é tratado com um agente de halogenação, tal como, *N*-iodosuccinimida em um solvente, tal como, CH_3CN, para fornecer um anel heteroaromático di-halogenado da fórmula (II).

Esquema-5



[0298] Síntese do Esquema-5: O Esquema-5 fornece um método alternativo para a preparação de um composto heteroaromático halogenado da fórmula (I). Um heteroaromático halogenado adequado (1), tal como, 3-iodo-5-metil-1*H*-pirazol é alquilado com um ligante N-protegido adequadamente funcionalizado, por exemplo, funcionalizado com um tosilato na presença de uma base, tal como, carbonato de césio em um solvente, tal como, DMF para fornecer o composto heteroaromático halogenado da fórmula (I).

[0299] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em uma outra modalidade, a composição compreende pelo menos dois carreadores farmaceuticamente aceitáveis, tais como aqueles descritos no presente documento. Para os fins da presente invenção, a não ser que designado de outro modo, solvatos e hidratos são, de modo geral, considerados composições. De preferência, os veículos farmaceuticamente aceitáveis são estéreis. A composição farmacêutica pode ser formulada para vias de administração particulares, tais como administração oral, administração parenteral e administração retal, etc. Além disso, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser constituídas em uma forma sólida (incluindo, sem limitação, cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios), ou em uma forma líquida (incluindo, sem limitação, soluções, suspensões ou emulsões). As composições farmacêuticas podem ser submetidas a operações farmacêuticas convencionais, tal como esterilização, e/ou podem conter

diluentes inertes convencionais, agentes lubrificantes ou agentes tamponantes, bem como adjuvantes, tais como conservantes, estabilizadores, agentes umectantes, emulsionantes e tampões, etc.

[0300] Tipicamente, as composições farmacêuticas são comprimidos ou cápsulas de gelatina que compreendem o ingrediente ativo em conjunto com um ou mais dentre:

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol;

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona;

d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e

e) absorventes, corantes, aromas e adoçantes.

[0301] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são cápsulas que compreendem apenas o ingrediente ativo.

[0302] Os comprimidos podem ser revestidos com filme ou com revestimento entérico de acordo com métodos conhecidos na técnica.

[0303] Composições adequadas para administração oral incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção sob a forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsão, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires, soluções ou dispersão sólida. Composições destinadas ao uso oral são preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados dentre o grupo que consiste em agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes corantes e agentes de preservação de modo a fornecer

preparações farmaceuticamente completas e palatáveis. Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura por adição com excipientes não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis que são adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes são, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegrantes, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos não são revestidos ou são revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e assim fornecer uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, pode ser usado um material de retardamento, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila. As formulações para uso oral podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina moles, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva.

[0304] Determinadas composições injetáveis são soluções ou suspensões isotônicas aquosas e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões graxas. Tais composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizadores, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, as mesmas podem conter também outras substâncias terapeuticamente valiosas. As ditas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura,

granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 a 75%, ou contêm cerca de 1 a 50%, do ingrediente ativo.

[0305] As composições adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com um carreador adequado. Os carreadores adequados para entrega transdérmica incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem que compreende um membro de reforço, um reservatório que contém o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle de taxa para administrar o composto da pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada em um período de tempo prolongado e meios para prender o dispositivo à pele.

[0306] As composições adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e aos olhos, incluem soluções aquosas, suspensões, pomadas, cremes, géis ou formulações aspersíveis, por exemplo, para entrega por meio de aerossol ou similar. Tais sistemas de entrega tópica serão, em particular, adequados para aplicação dérmica, por exemplo, para o tratamento de câncer de pele, por exemplo, para uso profilático em protetores solares, loções, aspersões e similares. Os mesmos são, portanto, particularmente adequados para uso em formulações tópicas, incluindo cosméticas, bem conhecidas na técnica. Essas podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes promotores de tonicidade, tampões e conservantes.

[0307] Conforme usado no presente documento, uma aplicação tópica pode estar relacionada a uma inalação ou uma aplicação intranasal. Podem ser convenientemente administradas na forma de um pó seco (sozinho, ou como uma mistura, por exemplo, uma mistura seca com lactose ou uma partícula de componente misto, por exemplo, com fosfolipídios) a partir de um inalador de pó seco ou uma apresentação

de aspersão de aerossol a partir de um recipiente pressurizado, bomba, aspersor, atomizador ou nebulizador, com ou sem o uso de um propelente apropriado.

[0308] Os compostos da fórmula (I) na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, propriedades de inibição de RAS mutante, por exemplo, conforme indicado nos testes *in vitro* conforme fornecido nos exemplos, e são, portanto, indicados para terapia ou para uso como produtos químicos de pesquisa, por exemplo, como compostos de ferramenta.

[0309] Compostos particularmente interessantes da invenção têm boa potência nos ensaios biológicos descritos no presente documento, em particular, no ensaio de competição covalente, conforme descrito no presente documento. Em outro aspecto, devem ter um perfil de segurança favorável. Em outro aspecto, devem possuir propriedades farmacocinéticas favoráveis.

[0310] Os compostos da presente invenção têm, de preferência, uma IC 50 inferior a 0,5 μM, mais preferencialmente, inferior a 0,1 μM.

[0311] Levando em consideração sua atividade como inibidores mutantes RAS, em particular, inibidores mutantes KRAS, HRAS ou NRAS G12C, compostos da fórmula (I) na forma de sal livre ou farmaceuticamente aceitável, são úteis no tratamento de afecções que são desencadeadas por mutações KRAS, HRAS ou NRAS G12C, tal como, um câncer que é responsivo (significando, especialmente de um modo terapeuticamente benéfico) à inibição de proteínas mutantes RAS, em particular, KRAS, HRAS ou NRAS G12C, mais especialmente, uma doença ou distúrbio, conforme mencionado no presente documento abaixo.

[0312] Compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de câncer. Em particular, os compostos da invenção podem ser úteis no

tratamento de uma indicação que é selecionada dentre o grupo que consiste em câncer de pulmão (tal como, adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino), câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal) e um tumor sólido.

[0313] Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento de malignidades sólidas caracterizadas por mutações de RAS.

[0314] Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento de malignidades sólidas caracterizadas por uma ou mais mutações de KRAS, em particular, mutações G12C em KRAS.

[0315] Assim, como outra modalidade, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em terapia. Como uma outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso em terapia. Desse modo, como uma outra modalidade, a presente invenção fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento. Em uma modalidade preferencial, a terapia ou a terapia para a qual o medicamento é útil é selecionada dentre uma doença que pode ser tratada por inibição de proteínas mutantes RAS, em particular, proteínas mutantes KRAS, HRAS ou NRAS G12C. Em outra modalidade, a invenção fornece um método de tratamento de uma doença, que é tratada por inibição de uma RAS proteína mutante, em particular, uma proteína mutante G12C de KRAS, HRAS ou NRAS, em um indivíduo que necessita do mesmo, em que o método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo.

[0316] Em uma modalidade mais preferencial, a doença é selecionada dentre a lista mencionada acima, adequadamente câncer de pulmão de células não pequenas, câncer colorretal e câncer pancreático.

[0317] Em uma modalidade preferencial, a terapia se destina a uma doença, que pode ser tratada por inibição de uma proteína mutante RAS, em particular, um mutante G12C de proteína KRAS, HRAS ou NRAS. Em uma modalidade mais preferencial, a doença é selecionada dentre a lista mencionada acima, adequadamente câncer de pulmão de células não pequenas, câncer colorretal e câncer pancreático, que é caracterizada por uma mutação G12C em KRAS, HRAS ou NRAS.

[0318] Em uma modalidade da presente invenção, é fornecido um composto que é selecionado dentre o grupo que consiste em:

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-

azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona e

a(*R*)-1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de um câncer ou uma malignidade sólida, opcionalmente caracterizado por uma mutação KRAS, HRAS ou NRAS G12C.

[0319] Em uma modalidade da presente invenção, é fornecido um composto que é selecionado dentre o grupo que consiste em:

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-(S)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-

azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)--1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona e

a(*R*)-1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de um câncer que é selecionado dentre câncer de pulmão (tal como, adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino) e câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal); mais adequadamente, câncer de pulmão, câncer colorretal ou câncer pancreático ou um tumor sólido.

[0320] Em uma modalidade da presente invenção, é fornecido um composto que é selecionado dentre o grupo que consiste em:

a-(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-

azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)-1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona e

a(*R*)-1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de um câncer que é selecionado dentre câncer de pulmão (tal como, adenocarcinoma de pulmão e câncer de pulmão de células não pequenas), câncer colorretal (incluindo adenocarcinoma colorretal), câncer pancreático (incluindo adenocarcinoma pancreático), câncer uterino (incluindo câncer endometrial uterino) e câncer retal (incluindo adenocarcinoma retal); mais adequadamente, câncer de pulmão,

câncer colorretal ou câncer pancreático ou um tumor sólido, em que o câncer é mutante KRAS G12C. More adequadamente, o câncer a ser tratado pelo composto da invenção é câncer de pulmão mutante KRAS G12C, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas mutante KRAS G12C.

[0321] O composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente com, ou antes ou depois de, um ou mais outros agentes terapêuticos. O composto da presente invenção pode ser administrado separadamente, pela mesma via de administração ou por via de administração diferente, ou junto na mesma composição farmacêutica que os outros agentes. Um agente terapêutico é, por exemplo, um composto químico, peptídeo, anticorpo, fragmento de anticorpo ácido nucleico, que é terapeuticamente ativo ou melhora a atividade terapêutica quando administrado a um paciente em combinação com um composto da presente invenção. Em modalidades da invenção, o outro agente terapêutico pode ser um agente anticancerígeno.

[0322] Em uma modalidade, a invenção fornece um produto que compreende um composto da presente invenção e pelo menos um outro agente terapêutico como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia. Em uma modalidade, a terapia é o tratamento de uma doença ou afecção caracterizada por uma mutação KRAS, HRAS ou NRAS G12C. Os produtos fornecidos como uma preparação combinada incluem uma composição que compreende o composto da presente invenção e o outro agente (ou agentes) terapêutico juntamente na mesma composição farmacêutica, ou o composto da presente invenção e o outro agente (ou agentes) terapêutico na forma separada, *por exemplo*, na forma de um kit.

[0323] Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção e

outro agente (ou agentes) terapêutico. Opcionalmente, a composição farmacêutica pode compreender um carreador farmaceuticamente aceitável conforme descrito acima.

[0324] Em uma modalidade, a invenção fornece um kit que compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém um composto da presente invenção. Em uma modalidade, o kit compreende meios para reter separadamente as ditas composições, como um recipiente, garrafa dividida ou pacote de folha dividida. Um exemplo de tal kit é uma embalagem blister, conforme tipicamente usado para a embalagem de comprimidos, cápsulas e similares.

[0325] O kit da invenção pode ser usado para a administração de diferentes formas de dosagem, por exemplo, oral e parenteral, para a administração das composições separadas em diferentes intervalos de dosagem ou para a titulação das composições separadas umas em relação às outras. Para auxiliar na adesão ao tratamento, o kit da invenção compreende tipicamente instruções para administração.

[0326] Nas terapias de combinação da invenção, o composto da presente invenção e o outro agente terapêutico podem ser fabricados e/ou formulados pelos mesmos fabricantes ou diferentes. Ademais, o composto da presente invenção e o outro terapêutico pode ser reunido em uma terapia de combinação: (i) antes da liberação do produto combinado para os médicos (por exemplo, no caso de um kit que compreende o composto da presente invenção e o outro agente terapêutico); (ii) pelos próprios médicos (ou sob a orientação do médico) pouco antes da administração; (iii) nos próprios pacientes, por exemplo durante a administração sequencial do composto da presente invenção e do outro agente terapêutico.

Preparação de Compostos

[0327] Os compostos da presente invenção podem ser preparados

conforme descrito nos Exemplos a seguir. Os Exemplos se destinam a ilustrar a invenção e não devem ser interpretados como sendo limitações da mesma.

Métodos e Condições Gerais

[0328] As temperaturas são fornecidas em graus Celsius. Se não for mencionado de outra forma, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, tipicamente entre cerca de 15 mm de Hg e 100 mm de Hg (= 20-133 mbar).

[0329] Espectros de massa foram adquiridos em sistemas de LC-MS, SFC-MS ou GC-MS usando métodos de eletroaspersão, ionização de impacto químico e de elétron com uma gama de instrumentos das seguintes configurações: Waters Acquity UPLC com detector Waters SQ ou espectros de massa foram adquiridos em sistemas LCMS com o uso do método ESI com uma gama de instrumentos das seguintes configurações: Waters Acquity LCMS com detector PDA. $[M+H]^+$ se refere ao íon molecular protonado das espécies químicas.

[0330] Espectros de RMN foram executados com espectrômetros Bruker Ultrashield™400 (400 MHz), Bruker Ultrashield™600 (600 MHz) e Bruker Ascend^{TM}400 (400 MHz), ambos com e sem tetrametilsilano como um padrão interno. Os desvios químicos (valores δ) são relatados em ppm de campo baixo de tetrametilsilano, o padrão de divisão de espectros é designado como singleto (s), dupleto (d), tripleto (t), quarteto (q), multipleto, sinais não resolvidos ou mais sobrepostos (m), sinal amplo (br). Os solventes são indicados entre parênteses. Apenas sinais de prótons que são observados e não sobrepostos com picos de solvente são relatados.

[0331] Celite: Celite^{R} (the Celite corporation) = auxílio de filtragem baseado em terra diatomácea

[0332] Separador de fases: Biotage – separador de fases Isolute – (número de peça: 120-1908-F para 70 mL e número de peça: 120-1909-

J para 150 mL)

[0333] SiliaMetS®Thiol: Sequestrante de metal tiol SiliCYCLE – (R51030B, Tamanho de Partícula: 40-63 µm).

[0334] Os padrões de difração de raios X em pó X (XRPD) descritos no presente documento foram obtidos com o uso de um Bruker Advance D8 em geometria de reflexão. Amostras de pó foram analisadas com o uso de um suporte de amostra plano de Si de base zero. A radiação era Cu Kα (λ=1,5418 Å). Os padrões foram medidos entre 2teta de 2 ° e 40°.

Quantidade de amostra: 5-10 mg

Suporte de amostra: Suporte de amostra plano de Si de base zero

Parâmetros de XRPD:

Instrumento	Bruker D8 Advance
Detector	LYNXEYE (modo 1D), ângulo aberto: 2948°, modo de varredura: varredura contínua
Radiação	CuKα (0,15418 nm)
Monocromador	Filtro de Níquel
Potência de gerador de raios X	40 kV, 40 mA
Raio de goniômetro	280 mm
Tamanho de etapa:	0,0164° (valor 2-teta)
Tempo por etapa	0,3 segundo por etapa
Faixa de varredura	2° a 40° (valor 2-teta)
Tempo de varredura	Cerca de 768 segundos
Fendas	Primária: tamanho de amostra iluminada fixo 10 mm; secundária: ângulo aberto 2,2°, soller axial: 2,5°

Instrumentação

[0335] Micro-ondas: Todas as reações de micro-ondas foram conduzidas em um Iniciador Biotage, irradiando a 0–400 W a partir de um magnétron a 2,45 GHz com capacidade de processamento Robot Eight/Robot Sixty, a menos que estabelecido de outro modo.

Métodos analíticos UPLC-MS e MS: Usando Waters Acquity UPLC com detector Waters SQ.

[0336] UPLC-MS-1: Acquity HSS T3; tamanho de partícula: 1,8 µm;

tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: CH_3CN + HCOOH a 0,04%; gradiente: 5 a 98% de B em 1,40 min, então, 98% de B por 0,40 min; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 60 °C.

[0337] UPLC-MS-2: Acquity HSS T3; tamanho de partícula: 1,8 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 100 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: CH_3CN + HCOOH a 0,04%; gradiente: 5 a 98% B em 9,4 min, então, 98% B por 0,40 min; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura da coluna: 60 °C.

[0338] UPLC-MS-3: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + isopropanol a 4,76% + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,05%; gradiente: 1 a 98% de B em 1,7 min, então, 98% de B por 0,1 min; taxa de fluxo: 0,6 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0339] UPLC-MS-4: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 100 mm; eluente A: H_2O + isopropanol a 4,76% + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,05%; gradiente: 1 a 60% de B em 8,4 min, então, 60 a 98% de B em 1 min; taxa de fluxo: 0,4 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0340] UPLC-MS-5: Ascentis Express C18; tamanho de partícula: 2,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + isopropanol a 4,76% + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,05%; gradiente: 1 a 50% de B em 1,4 min, 50 a 98% de B em 0,30 min, então, 98% por 0,10 min; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0341] UPLC-MS-6: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a

0,05%; gradiente: 5 a 98% de B em 1,7 min, então, 98% de B por 0,1 min; taxa de fluxo: 0,6 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0342] UPLC-MS-7: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,05%; gradiente: 5 a 98% de B em 1,7 min, então, 98% de B por 0,1 min; taxa de fluxo: 0,7 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0343] UPLC-MS-8: Acquity HSS T3; tamanho de partícula: 1,8 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 100 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: CH_3CN + HCOOH a 0,04%; gradiente: 5 a 98% de B em 9,4 min, então, 98% de B por 0,40 min; taxa de fluxo: 0,8 mL/min; temperatura da coluna: 60 °C.

[0344] UPLC-MS-9: CORTECS C18+; tamanho de partícula: 2,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + isopropanol a 4,76% + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,05%; gradiente: 1 a 50% de B em 1,4 min, 50 a 98% de B em 0,30 min, então, 98% por 0,10 min; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0345] UPLC-MS-10: Acquity HSS T3; tamanho de partícula: 1,8 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,05%; gradiente: 5 a 98% de B em 1,7 min, então, 98% de B por 0,10 min; taxa de fluxo: 0,6 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0346] UPLC-MS-11: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,2%; eluente B: CH_3CN; gradiente: 5 a 98% de B em 1,4 min, então, 98% de B por 0,4 min; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0347] UPLC-MS-12: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 100 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH

a 0,05%; gradiente: 5 a 60% de B em 8,4 min, então, 60 a 98% de B em 1 min; taxa de fluxo: 0,4 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0348] UPLC-MS-13: Acquity HSS T3; tamanho de partícula: 1,8 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 100 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,05%; gradiente: 5 a 60% B em 8,4 min, então, 60 a 98% B em 1 min; taxa de fluxo: 0,4 mL/min; temperatura da coluna: 80 °C.

[0349] LCMS-1: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,10% + acetato de amônio 2,0 mM; eluente B: CH_3CN + HCOOH a 0,10%; gradiente: 98:2 a 0,01 min até 0,3 min, 50:50 a 0,6 min, 25:75 a 1,1 min, 0:100 a 2,0 min até 2,70 min a taxa de fluxo: 0,60 mL/min, 98:2 a 2,71 min até 3,0 min a taxa de fluxo: 0,55 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0350] LCMS-2: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,10% + acetato de amônio 2,0 mM; eluente B: CH_3CN + HCOOH a 0,10%; gradiente 50:50 a 0,01 min, 10:90 a 1,0 min, 0:100 a 1,5 min até 4,50 min, 50:50 a 4,6 min até 5,0 min; taxa de fluxo: 0,40 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0351] LCMS-3: X-Bridge C18; tamanho de partícula: 3,5 µm; tamanho de coluna: 50 x 4,6 mm; Eluente A: bicarbonato de amônio 5,0 mM; eluente B: CH_3CN; Gradiente: 95:5 a 0,01 min, 10:90 a 5,0 min, 5:95 a 5,80 min até 7,20 min, 95:5 a 7,21 min até 10,0 min a taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0352] LCMS-4: Acquity BEH C18; tamanho de partícula: 1,7 µm; tamanho de coluna: 2,1 x 50 mm; eluente A: H_2O + HCOOH a 0,10% + acetato de amônio 2,0 mM; eluente B: CH_3CN + HCOOH a 0,10%; gradiente 98:2 a 0,01 min até 0,5 min, 10:90 a 5,0 min, 5:95 a 6,0 min até 7,0 min, 98:2 a 7,01 min até 8,0 min; taxa de fluxo: 0,45 mL/min;

temperatura da coluna: RT.

[0353] LCMS-5: YMC-Pack ODS-AQ; tamanho de partícula: 5,0 µm; tamanho de coluna: 4,6 x 250 mm; Eluente A: acetato de amônio 10 mM + HCOOH a 0,10%; Eluente B: CH_3CN + HCOOH a 0,10%; gradiente 90:10 a 0,01 min, 70:30 a 10 min, 60:40 a 20 min, 0:100 a 30 min até 33 min, 90:10 a 33,01 min até 35,0 min; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0354] MS-1: injeção de fluxo MS; eluente A: H_2O + isopropanol a 4,76% + HCOOH a 0,05% + acetato de amônio 3,75 mM; eluente B: isopropanol + HCOOH a 0,04%; gradiente: isocrático 70% de B por 0,8 min; taxa de fluxo: 0,4 mL/min.

Métodos preparativos:

[0355] Cromatografia de Fase Normal: a cromatografia de fase normal foi executada em um sílica-gel com o uso de colunas pré-embaladas, conforme detalhado abaixo, ou com o uso de colunas de vidro seguindo a metodologia de cromatografia flash padrão, a menos que estabelecido de outro modo.

Sistema 1	Teledyne ISCO, CombiFlash Rf
Sistema 2	Biotage Isolera
Coluna	cartuchos RediSep Rf pré-embalados ou cartuchos SNAP
Adsorção de amostra	sobre Isolute, ou em sílica-gel, ou aplicado como soluções

HPLC e SFC de Fase Reversa:

[0356] RP-HPLC-1: Gilson PLC 2020, coluna: Maisch Reprosil C18 5 µm, 250 x 30 mm, detecção UV 215 & 254 nM, fase móvel: A: água + TFA a 0,1%, B: acetonitrila; gradiente: 30 a 95% de B em 25 min.

[0357] RP-HPLC-5: Agela-H1000GC500, coluna: Welch Ultimate XB C18 40 µm, 100 x 400 mm, detecção UV, fase móvel: A: água + NH_4HCO_3 a 0,1%, B: acetonitrila; gradiente: 60 a 100% de B em 50 min.

[0358] SFC-1: coluna: Reprosphere PEI 100A 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 30 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

Métodos HPLC/SFC quirais:

[0359] C-SFC-1: coluna: Amylose-C NEO 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0360] C-SFC-2: coluna: Lux Amylose-1 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0361] C-SFC-3: coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 100 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 3 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 1800 psi.

[0362] C-SFC-4: coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

C-SFC-5: coluna: Chiralpak IB-N 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min;

[0363] temperatura de coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0364] C-SFC-6: coluna: Chiralpak IB-N 5 µm; 100 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 3 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 1800 psi.

[0365] C-SFC-7: coluna: Chiralpak IG 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0366] C-SFC-8: coluna: Chiralpak IG 5 µm; 100 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 3 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 1800 psi.

[0367] C-SFC-9: coluna: Chiralpak AD-YMC 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C;

contrapressão: 120 bar.

[0368] C-SFC-10: coluna: Chiralpak IG 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 100 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0369] C-SFC-11: coluna: Lux Cellulose 5 µm; 100 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 3 mL/min; temperatura da coluna: 20 °C; contrapressão: 120 bar.

[0370] C-SFC-12: coluna: Chiralpak OD-H 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 110 bar.

[0371] C-SFC-13: coluna: Chiralpak OD-H 5 µm; 100 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 3 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0372] C-SFC-14: Waters SFC 200 com detector UV; coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 100 bar.

[0373] C-SFC-15: Waters SFC investigator com detector PDA; coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 4 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 100 bar.

[0374] C-SFC-16: Waters SFC 200 com detector UV; coluna: Chiralpak IG 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 100 bar.

[0375] C-SFC-17: Waters SFC 200 com detector UV; coluna: Chiralpak IG 5 µm; 250 x 21 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 100 bar.

[0376] C-SFC-18: Waters SFC investigator com detector PDA; coluna: Chiralpak IG 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 4 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 100 bar.

C-SFC-19: Waters SFC investigator com detector PDA; coluna: Chiralpak IC 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 4 mL/min;

temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 100 bar.

[0377] C-SFC-20: coluna: Lux Cellulose 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 80 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0378] C-HPLC-1: coluna: Chiralpak IC 5 µm; 250 x 20 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 10 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0379] C-HPLC-2: coluna: ChiralPak ID 5 µm; 250 x 25 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 15 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0380] C-HPLC-3: coluna: Chiralpak IC 3 µm; 100 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 0,42 mL/min; temperatura da coluna: RT; contrapressão: 1800 psi.

[0381] C-HPLC-4: coluna: Chiralpak IC-3 3 µm; 100 x 3 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 0,42 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0382] C-HPLC-5: coluna: Chiralpak IA 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: RT; contrapressão: 49 bar.

[0383] C-HPLC-6: coluna: Chiralpak IA 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 20 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0384] C-HPLC-7: coluna: ChiralPak ID 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0385] C-HPLC-8: coluna: ChiralPak AD 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 20 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0386] C-HPLC-9: coluna: ChiralPak AD 3 µm; 100 x 3,0 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 0,42 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0387] C-HPLC-10: coluna: Chiralpak IG-3; 3 µm; 100 x 3,0 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 0,42 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0388] C-HPLC-11: coluna: Chiralpak IG 5 µm; 250 x 20 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 10 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0389] C-HPLC-12: coluna: Chiralpak IA-5; 5 µm; 250 x 3,0 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0390] C-HPLC-13: coluna: Chiralpak IG-3; 3 µm; 100 x 3,0 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 0,42 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0391] C-HPLC-14: coluna: Chiralcel OZ; 3 µm; 250 x 25 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 15 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0392] C-HPLC-15: coluna: Chiralcel OZ; 3 µm; 100 x 3,0 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 0,42 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0393] C-HPLC-16: coluna: Chiralcel OZ; 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1,0 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0394] C-HPLC-17: coluna: Chiralpak IG 5 µm; 250 x 20 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 12 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0395] C-HPLC-18: coluna: Lux Amylose-1 5 µm; 250 x 20 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 10 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar.

[0396] C-HPLC-19: coluna: ChiralPak AD 5 µm; 250 x 25 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 15 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0397] C-HPLC-20: coluna: Chiralpak IC 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0398] C-HPLC-21: coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 250 x 21 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 18 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C.

[0399] C-HPLC-22: coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0400] C-HPLC-23: coluna: Chiralcel OX-H 5 µm; 250 x 21 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 18 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C.

[0401] C-HPLC-24: coluna: Chiralpak OX-H 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0402] C-HPLC-25: coluna: Chiralpak IBN 5 µm; 250 x 21 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 18 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C.

[0403] C-HPLC-26: coluna: Chiralpak IBN 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0404] C-HPLC-27: coluna: Chiralpak IC 5 µm; 250 x 21 mm; fase

móvel; taxa de fluxo: 18 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C.

[0405] C-HPLC-28: coluna: Chiralpak IG, 5 µm; 250 x 21 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 18 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C.

[0406] C-HPLC-29: coluna: ChiralPak IG 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C.

[0407] C-HPLC-30: coluna: Chiralpak IC 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel; taxa de fluxo: 20 mL/min; temperatura da coluna: RT.

[0408] As abreviaturas usadas são as convencionais na técnica.

Abreviaturas:

Abreviação	Descrição
AcCN, ACN	acetonitrila
Ac_2O	anidrido acético
AcOH	ácido acético
AIBN	2,2′-azobis(2-metilpropionitrila)
aq.	aquoso
Ar	argônio
B_2Pin_2	4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano)
BPR	contrapressão
salmoura	cloreto de sódio aquoso saturado
n-BuLi	*n*-butil lítio
conc.	concentrado
DAST	*N,N*-dietil-1,1,1-trifluoro-λ^4-sulfanamina
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DHP	3,4-di-hidropiran
DIPEA	*N*,*N*-di-isopropiletilamina, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina
DMA	*N*,*N*-dimetilacetamida
DMAP	*N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetila
DMSO-d_6	sulfóxido de hexadeuterodimetila
dppf	1,1'- bis(difenilfosfanil) ferroceno
ee	excesso enantiomérico
ESI	ionização por eletroaspersão
ESI-MS	espectroscopia de massa de ionização por eletroaspersão

Abreviação	Descrição
EtOAc	acetato de etila
GBq	gigabecquerel
h	Hora (ou horas)
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
IPA	2-propanol
KOAc	acetato de potássio
l/mL/µL	litro/mililitro/microlitro
LC-MS ou LCMS	cromatografia líquida e espectroscopia de massa
M	molar
MeOH	metanol
min	minutos
MTBE	éter metil terc-butílico
MS	espectroscopia de massa
MW, mw	micro-ondas
m/z	razão entre massa e carga
N	normalidade
N_2	nitrogênio
NaOtBu	terc-butóxido de sódio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NIS	N-iodosuccinimida
NEt_3, Et_3N,TEA	trietilamina
PDA	Detector matriz de fotodiodo
RMN	ressonância magnética nuclear
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfano)paládio(0)
*i*PrMgCl	Cloreto de isopropilmagnésio
PTSA	ácido *p*-toluenossulfônico
RM	mistura de reação
RP	fase reversa
Rt	tempo de retenção
RT	temperatura ambiente
RuPhos	2-diciclo-hexilfosfino-2′,6′-di-isopropoxibifenila
RuPhos-Pd-G3	metanossulfonato de (2-diciclo-hexilfosfino-2′,6′-di-isopropóxi-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio(II)
Sat.	saturado
SFC	cromatografia de fluido supercrítico
SQ	Quadrupolo único

Abreviação	Descrição
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
tBME, TBME, TBMe	éter terc-butil metílico
TBq	terabecquerel
t-BuOH	terc-butanol
tBuXPhos-Pd-G3	t-BuXPhos-Pd-G3, metanossulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-2′,4′,6′-tri-isopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paládio(II)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
T_3P	anidrido propilfosfônico
TsCl	cloreto de tosila, cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila
UPLC	cromatografia líquida de ultraeficiência
XPhos	2-diciclo-hexilfosfino-2′,4′,6′-tri-isopropilbifenila
XPhos-Pd-G3	metanossulfonato de (2-diciclo-hexilfosfino-2′,4′,6′-tri-isopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio(II)

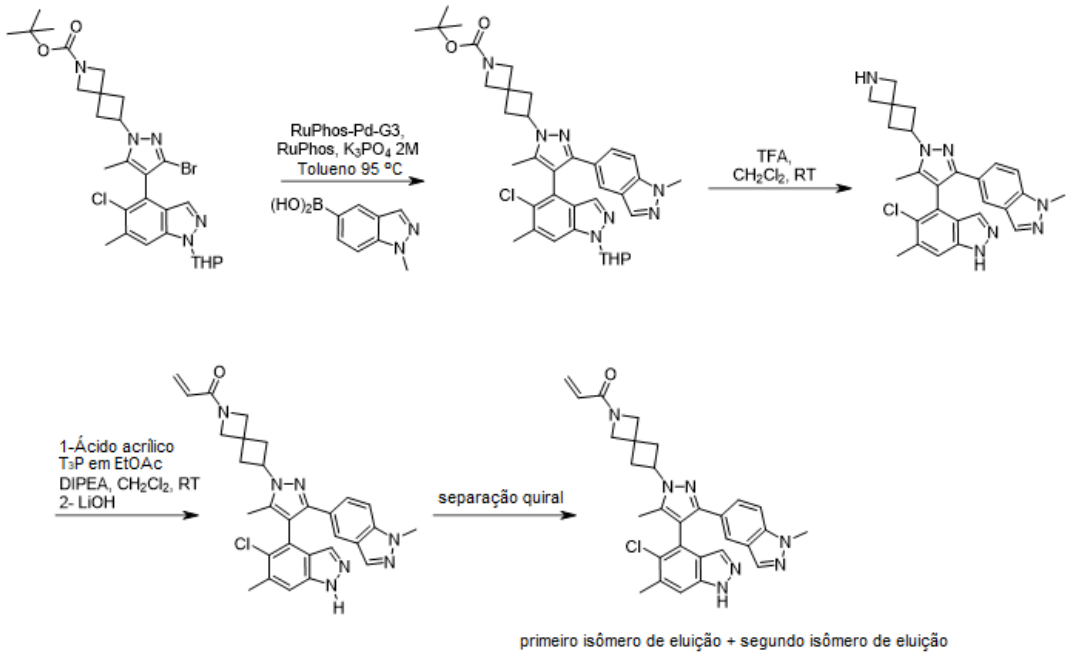
[0409] Todos os materiais de partida, blocos de construção, reagentes, ácidos, bases, agentes desidratantes, solventes e catalisadores usados para preparar os compostos da presente invenção estão comercialmente disponíveis ou podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos de um perito na técnica, como mostrado nos exemplos a seguir.

[0410] As estruturas de todos os produtos finais, intermediários e materiais de partida são confirmadas por características espectroscópicas analíticas padrão, por exemplo, MS, IR, RMN. A estereoquímica absoluta de exemplos representativos dos atropisômeros preferenciais (mais ativos) foi determinada por análises de estruturas de cristal de raios X de complexos em que os respectivos compostos são ligados ao mutante KRASG12C ou por análises de estruturas de cristal de raios X de molécula pequena. Em todos os outros casos em que as estruturas de raios X não estão disponíveis, a estereoquímica foi atribuída por analogia, supondo que, para cada par,

o atropoisômero que exibe a atividade mais alta no ensaio de competição covalente tem a mesma configuração observada pela cristalografia de raios X para os exemplos representativos mencionados acima. A estereoquímica absoluta é atribuída de acordo com a regra de Cahn–Ingold–Prelog, conforme descrito acima para o Exemplo 12a (o atropisômero mais ativo), que é representativo para outros exemplos e que tem a configuração a(*R*).

Preparação de Compostos Finais

Método-1: Esquema Sintético



Exemplo 1a: a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona ou

1-{6-[(4*M*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona

e

Exemplo 1b: a(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona ou

1-{6-[(4*P*)-4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1*H*-

indazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona

Etapa 1: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0411] Em um frasco de 500 mL, 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 10 g, 16,5 mmol), ácido (1-metil-1H-indazol-5-il)borônico (6,12 g, 33,1 mmol), RuPhos (1,16 g, 2,48 mmol) e RuPhos-Pd-G3 (1,66 g, 1,98 mmol) foram suspensos em tolueno (165 mL) sob argônio. K_3PO_4 (2 M, 24,8 mL, 49,6 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi colocado em um banho de óleo preaquecido (95 °C) e agitado por 45 min. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de NH_4Cl e foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, secas (separador de fases) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi diluído com THF (50 mL), SiliaMetS®Thiol (15,9 mmol) foi adicionado e a mistura turbilhonada por 1 h a 40 °C. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 2%), as frações purificadas foram novamente purificadas por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 2%) para gerar o composto titular como uma espuma bege. UPLC-MS-3: Rt = 1,23 min; MS m/z $[M+H]^+$; 656,3/658,3.

Etapa 2: 5-cloro-6-metil-4-(5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol

[0412] TFA (19,4 mL, 251 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 7,17 g, 10,0 mmol) em CH_2Cl_2 (33 mL). A mistura de reação foi agitada à RT sob nitrogênio por 1,5 h. A

RM foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto titular como um sal trifluoroacetato, que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-3: Rt = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$; 472,3/474,3.

Etapa 3: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0413] Uma mistura de ácido acrílico (0,69 mL, 10,1 mmol), anidrido propilfosfônico (50% em EtOAc, 5,94 mL, 7,53 mmol) e DIPEA (21,6 mL, 126 mmol) em CH_2Cl_2 (80 mL) foi agitada por 20 min à RT e, então, adicionada (funil de gotejamento) a uma solução resfriada em gelo de trifluoroacetato de 5-cloro-6-metil-4-(5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol (Etapa 2, 6,30 mmol) em CH_2Cl_2 (40 mL). A mistura de reação foi agitada à RT sob nitrogênio por 15 min. A RM foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com CH_2Cl_2 (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e concentradas. O resíduo bruto foi diluído com THF (60 mL) e LiOH (2 N, 15,7 mL, 31,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à RT por 30 min até o desaparecimento (UPLC) do produto secundário resultante da reação do cloreto de acriloíla com o grupo NH livre do indazol, então, foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com CH_2Cl_2 (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 5%) para gerar o composto titular. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-1; fase móvel: CO_2/[IPA+Et_3N] a 0,1%: 69/31) para gerar o Exemplo 1a: a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona como o segundo pico de eluição (pó branco): RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,40 (s,

1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-4: Rt = 4,22 min; MS m/z $[M+H]^+$ 526,3/528,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA+Et_3N] a 0,1%: 67/33): Rt = 2,23 min. Ao longo desta descrição, o composto do Exemplo 1a também é denominado como "Composto X".

[0414] O outro isômero Exemplo 1b; a(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA+Et_3N] a 0,1%: 67/33): Rt = 1,55 min.

Método-1a: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que a Etapa 2 foi realizada conforme descrito abaixo:

[0415] A uma solução agitada de -6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 1,66 g, 2,10 mmol) em dioxano (40 mL) foi adicionado ácido sulfúrico (3,30 mL, 42,0 mmol) e a mistura foi agitada à RT de um dia para o outro. A mistura foi diluída em água, neutralizada com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ (a pH 8-9), extraída com n-butanol (x2) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (x2), secos (separador de fases) e evaporados. O material bruto 5-cloro-6-metil-4-(5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol foi seco de um dia para o outro sob alto vácuo e usado sem purificação na próxima etapa.

[0416] *Nota: para alguns dos exemplos na Tabela 1 e na Tabela 2, CH_2Cl_2 pode ser usado para a extração em vez de n-butanol.*

Método-1b: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que a Etapa 3 foi realizada conforme descrito abaixo:

[0417] A uma solução resfriada em gelo de 5-cloro-6-metil-4-(5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-

pirazol-4-il)-1H-indazol (trifluoroacetato (Etapa 2) ou base livre (Etapa 2 Método-1a), 0,25 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado sob argônio $NaHCO_3$ (516 mg, 6,14 mmol), H_2O (0,20 mL) e cloreto de acriloíla (0,026 mL, 0,32 mmol). A mistura de reação foi agitada por 60 min a 0 °C. Então, LiOH (2 M em água, 4,91 mL, 9,83 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 h a 0 °C até o desaparecimento (UPLC) do produto secundário resultante da reação do cloreto de acriloíla com o NH indazol. Uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ foi adicionada, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução sat. aq. $NaHCO_3$, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 9%) para gerar 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona.

[0418] Método-1c: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que na Etapa 1 XPhos e XPhos-Pd-G2 foram usados em vez de Ruphos e RuPhos-Pd-G3.

[0419] Método-1d: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que na Etapa 1 dioxano foi usado em vez de tolueno.

[0420] Método-1e: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que na Etapa 1 Na_2CO_3 (2 M, 3 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 eq) e dioxano foram usados em vez de K_3PO_4, RuPhos, RuPhos-Pd-G3 e tolueno.

[0421] Método-1f: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que na Etapa 1 Na_2CO_3 sólido (3 eq) foi usado em vez de K_3POh_4 e H_2O (10% em v/v de tolueno) também foi adicionado.

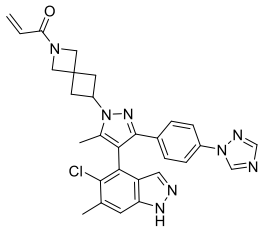
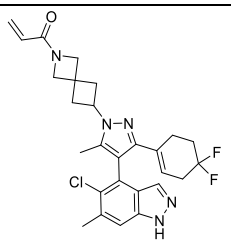
[0422] Método-1j: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que a Etapa 3 foi realizada com o uso de Et_3N e cloreto de acriloíla em CH_2Cl_2 de modo similar, conforme descrito no Método-9 Etapa 3.

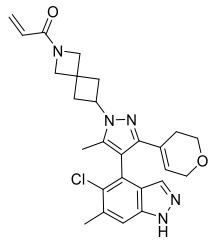
[0423] Método-1k: similar ao Método-1, exceto pelo fato de que a

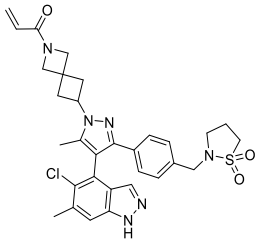
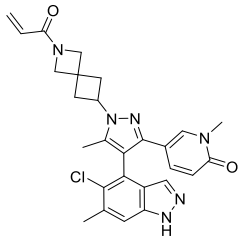
Etapa 3 foi realizada com o uso de iPr_2NEt e cloreto de acriloíla em CH_2Cl_2 conforme descrito no Método-9 Etapa 3.

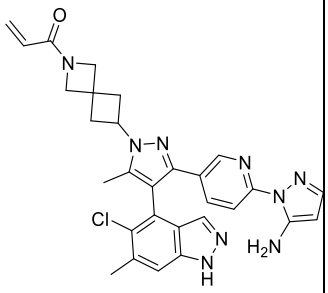
[0424] Os seguintes exemplos 2 a 44 na Tabela 1 abaixo foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método 1 de intermediários (na Etapa 1) descritos na seção de síntese de intermediários ou comercialmente disponíveis.

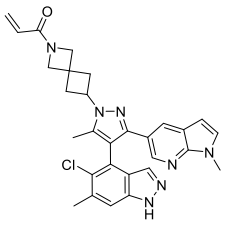
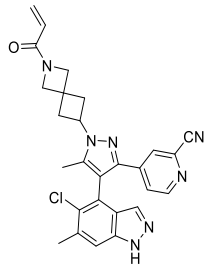
Tabela 1

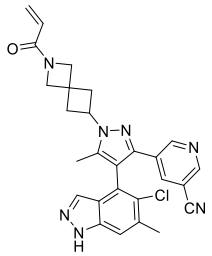
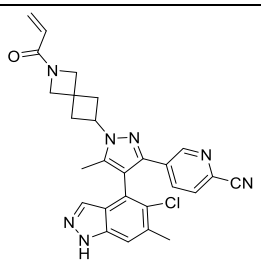
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
2a/2b	 1-(6-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Exemplo 2a = 2º isômero de eluição, Exemplo 2b = 1º isômero de eluição	Exemplo 2a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1H), 9,17 (s, 1H) 8,19 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-12: Rt = 4,07 min; MS m/z $[M+H]^+$: 539,2/541,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 3,13 min, Exemplo 2b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 1,68 min.
3a/3b		Usando o Método-1b,c de [1227068-84-9] (Etapa 1) e C-HPLC-21 (fase móvel: Hexano/IPA 88/12; taxa de fluxo: 18 mL/min; UV:	Exemplo 3a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,70 (m, 1H),

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4,4-difluorociclo-hex-1-en-1-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	220 nM): Exemplo 3a = 2º isômero de eluição, Exemplo 3b = 1º isômero de eluição	5,23 (m, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,95 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,69 min; MS m/z $[M+H]^+$: 512,3/514,3; C-HPLC-22 (fase móvel: Hexano/IPA 80/20; UV 220 nM): Rt = 10,7 min, Exemplo 3b: C-HPLC-22 (fase móvel: Hexano/IPA 80/20; UV 220 nM): Rt = 8,94 min.
4a/4b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b de [287944-16-5] (Etapa 1) e C-SFC-14 (fase móvel: CO_2/MeOH 80/20; UV: 240 nM): Exemplo 4a = 2º isômero de eluição, Exemplo 4b = 1º isômero de eluição	Exemplo 4a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,86 - 4,80 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,95 (s, 3H); LCMS-4: Rt = 4,29 min; MS m/z $[M+H]^+$: 477,2/479,2; C-SFC-15 (fase móvel: CO_2/MeOH 65/35; UV: 240 nM): Rt = 3,32 min, Exemplo 4b: C-

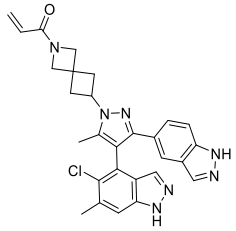
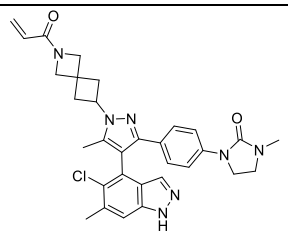
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			SFC-15 (fase móvel: CO_2/MeOH 65/35; UV: 240 nM): Rt = 2,11 min.
5a/5b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-((1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b de 1,1-dióxido de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)isotiazolidina (Intermediário B1)(Etapa 1) e C-SFC-17 (fase móvel: CO_2/MeOH 70/30; UV: 257 nM); Exemplo 5a = 2º isômero de eluição, Exemplo 5b = 1º isômero de eluição,	Exemplo 5a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,9 - 2,8 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,52 min; MS m/z $[M+H]^+$: 605,5/607,5; C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45; UV: 257 nM): Rt = 8,08 min, Exemplo 5b: C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45; UV: 257 nM): Rt = 6,32 min.
6a/6b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	Usando o Método-1b,c de [1002309-52-5] (Etapa 1) e C-SFC-16 (fase móvel: CO_2/MeOH 75/25; UV: 260 nM); Exemplo 6a = 2º isômero de eluição, Exemplo 6b = 1º isômero de eluição	Exemplo 6a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,18 - 6,10 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m,

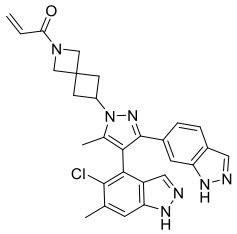
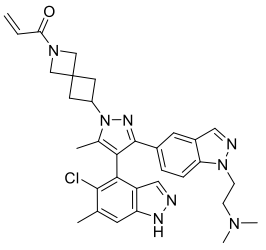
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			4H), 2,48 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,44 min; MS m/z $[M+H]^+$: 503,4/505,4; C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/MeOH 65/35; UV: 260 nM): Rt = 8,63 min, Exemplo 6b: SFC-18 (fase móvel: CO_2/MeOH 65/35, UV: 260 nM): Rt = 6,99 min.
7a/7b	 1-(6-(3-(6-(5-amino-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b de (1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butila (Intermediário B3)(Etapa 1) e C-HPLC-23 (fase móvel: Hexano/IPA/ACN 60/28/12; taxa de fluxo: 18 mL/min; UV: 272 nM): Exemplo 7a = 1º isômero de eluição, Exemplo 7b = 2º isômero de eluição	Exemplo 7a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 4H), 2,05 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,57 min; MS m/z $[M+H]^+$: 554,5/556,5; C-HPLC-24 (fase móvel: Hexano/IPA/ACN 70/15/15 gradiente; UV: 272 nM): Rt = 9,03 min, Exemplo 7b: HPLC-24 (fase móvel: Hexano/IPA/ACN 70/15/15 gradiente; UV: 272 nM): Rt = 11,01 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
8a/8b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b de [1220696-34-3] (Etapa 1) e C-HPLC-25 (fase móvel: Hexano/IPA/ACN 60/28/12; UV: 248 nM): Exemplo 8a = 1º isômero de eluição, Exemplo 8b = 2º isômero de eluição	Exemplo 8a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,36 - 6,29 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,54 min; MS m/z $[M+H]^+$: 526,5/528,5; C-HPLC-26 (fase móvel: Hexano/IPA gradiente; UV: 248 nM): Rt = 12,6 min, Exemplo 8b: HPLC-26 (fase móvel: Hexano/IPA gradiente; UV: 248 nM): Rt = 13,8 min.
9a/9b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)picolinonitrila	Usando o Método-1b de éster de pinacol de ácido 2-cianopiridina-4-borônico (Etapa 1) e C-SFC-17 (fase móvel: CO_2/MeOH 70/30; UV: 212 nM): Exemplo 9a = 1º isômero de eluição, Exemplo 9b = 2º isômero de eluição	Exemplo 9a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 4H), 2,05 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,66 min; MS m/z $[M+H]^+$: 498,5/500,5; C-SFC-18

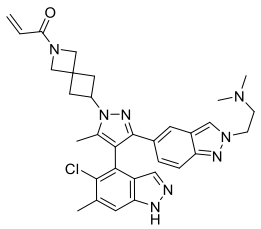
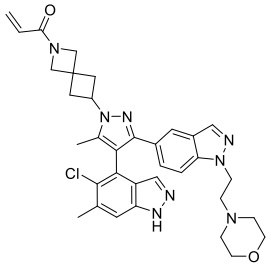
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			(fase móvel: CO_2/MeOH 60/40; UV: 212 nM): Rt = 3,22 min. Exemplo 9b: C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/MeOH 60/40; UV: 212 nM): Rt = 3,95 min.
10a/10b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)nicotinonitrila	Usando o Método-1b,d de éster de pinacol de ácido 2-cianopiridina-5-borônico (Etapa 1) e C-HPLC-27 (fase móvel: Hexano/IPA/MeOH 60/12/28; UV 265 nM): Exemplo 10a = 2º isômero de eluição, Exemplo 10b = 1º isômero de eluição	Exemplo 10a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,57 min; MS m/z $[M+H]^+$: 498,7/500,7; C-SFC-19 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45; UV: 260 nM): Rt = 9,79 min, Exemplo 10b: C-SFC-19 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45; UV: 260 nM): Rt = 8,37 min.
11a/11b	 5-(1-(2-acriloil-2-	Usando o Método-1,b,e de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrila (Etapa 1) e C-HPLC-27 (fase móvel: Hexano/IPA/MeOH 50/25/25; UV: 298 nM):	Exemplo 11a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,02 (m, 1H),

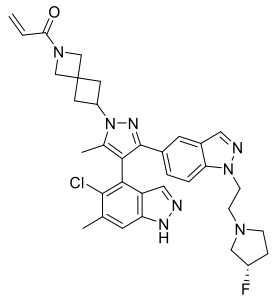
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)picolinonitrila	Exemplo 11a = 2º isômero de eluição, Exemplo 11b = 1º isômero de eluição	4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 4H), 2,07 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,59 min; MS m/z $[M+H]^+$: 498,7/500,7; C-HPLC-20 (fase móvel: Hexano/IPA/MeOH 50/25/25; UV 298 nM); Rt = 17,7 min, Exemplo 11b: C-HPLC-20 (fase móvel: Hexano/IPA/MeOH 50/25/25; UV 296 nM); Rt = 15,6 min.

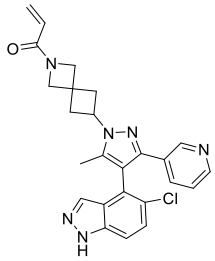
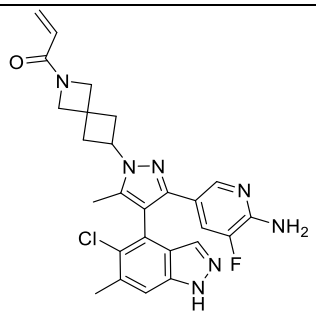
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
12a/12b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Etapa 1) e C-HPLC-30 (fase móvel: heptano/CH_2Cl_2/EtOH 55/30/15 + Et_3N a 0,05%); Exemplo 12a = 2º isômero de eluição, Exemplo 12b = 1º isômero de eluição	Exemplo 12a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1H), 12,9 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-4: Rt = 3,98 min; MS m/z $[M+H]^+$: 512,2/514,2; C-HPLC-20 (fase móvel: heptano/CH_2Cl_2/EtOH 55/30/15 + Et_3N a 0,1%): Rt = 18,7 min, Exemplo 12b: C-HPLC-20 (fase móvel: heptano/CH_2Cl_2/EtOH 55/30/15 + Et_3N a 0,1%): Rt = 14,5 min.
13a/13b	 1-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metilimidazolidin-	Usando o Método-1a,b de 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imidazolidin-2-ona (Intermediário B4) (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 55/45): Exemplo 13a = 2º isômero de eluição, Exemplo 13b =	Exemplo 13a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,92 - 2,83 (m,

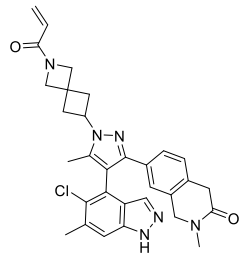
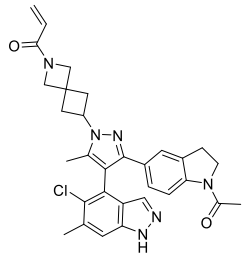
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	2-ona	1º isômero de eluição	2H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-6: Rt = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$: 570,2/572,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 55/45): Rt = 2,01 min, Exemplo 13b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 55/45): Rt = 0,98 min.
14	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1H-indazol-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1e,j de ácido (1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)borônico (Intermediário B21)(Etapa 1)	Exemplo 14a: RMN de ^{1}H (600 MHz, MeOH-d_4) δ 7,93 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 2H), 2,93 - 2,89 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,11 (s, 1,5H), 2,13 (s, 1,5H); UPLC-MS-1: Rt = 0,91 min; MS m/z $[M+H]^+$: 512,3/514,3.
15a/15b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-	Usando o Método-1e,k de N,N-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etan-1-amina (Intermediário B5)(Etapa 1) e C-HPLC-1 (fase móvel:	Exemplo 15a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,38 (t, 2H),

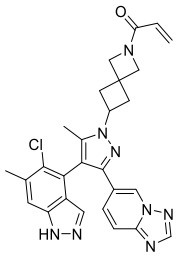
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	(dimetilamino)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Heptano/CH_2Cl_2/EtOH/Et_3N 60/30/10/0,05): Exemplo 15a = 2º isômero de eluição, Exemplo 15b = 1º isômero de eluição	4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,82 - 2,78 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$: 583,4/585,4; C-HPLC-20 (fase móvel: Heptano/CH_2Cl_2/EtOH/Et_3N 60/30/10/0,05): Rt = 23,8 min, Exemplo 15b: C-HPLC-20 (fase móvel: Heptano/CH_2Cl_2/EtOH/Et_3N 60/30/10/0,05): Rt = 19,2 min.

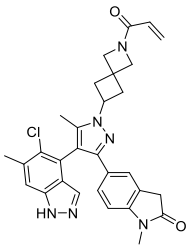
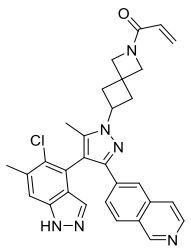
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
16a/16b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(dimetilamino)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1e,j de N,N-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-2-il)etan-1-amina (Intermediário B6) (Etapa 1) e C-SFC-7 (fase móvel: CO_2/[MeOH + Et_3N a 0,1%] 55/45): Exemplo 16a = 2º isômero de eluição, Exemplo 16b = 1º isômero de eluição	Exemplo 16a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 - 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,40 - 4,38 (m, 3H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$: 583,5/585,5; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/[MeOH + Et_3N a 0,1%] 55/45): Rt = 3,53 min, Exemplo 16b: C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/[MeOH + Et_3N a 0,1%] 55/45): Rt = 2,20 min.
17a/17b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-	Usando o Método-1b de 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etil)morfolina (Intermediário B7) (Etapa 1) e C-SFC-1 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,1%] 72/28): Exemplo 17a = 2º isômero de eluição, Exemplo 17b =	Exemplo 17a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,45 - 3,42 (m, 4H),

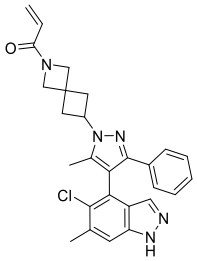
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	il)prop-2-en-1-ona	1º isômero de eluição	2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,12 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$: 625,2/627,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,1%] 70/30): Rt = 4,20 min, Exemplo 17b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,1%] 70/30): Rt = 2,96 min.
18a/18b	 (S)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b de (*S*)-1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Intermediário B8)(Etapa 1) e C-SFC-1 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 72/28): Exemplo 18a 2º isômero de eluição, Exemplo 18b = 1º isômero de eluição	Exemplo 18a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95 - 2,72 (m, 8H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 1H); UPLC-MS-3: Rt = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$: 627,4/629,4; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 70/30): Rt = 4,26 min,

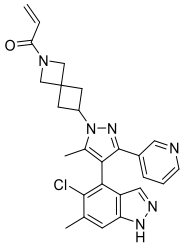
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			Exemplo 18b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 70/30): Rt = 3,41 min.
19a/19b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b,e de éster de pinacol de ácido 3-piridina borônico e Intermediário C5 (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: IPA/CO_2 30:70): Exemplo 19a = 1º isômero de eluição, Exemplo 19b = 2º isômero de eluição	Exemplo 19a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,53 - 7,63 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,76 - 2,94 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,83 min, MS m/z $[M+H]^+$: 459,1/461,1; C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 30:70): Rt = 2,05 min, Exemplo 19b: C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 30:70): Rt = 2,92 min.
20a/20b	 1-(6-(3-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-	Usando o Método-1b,e de [944401-75-6] (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Exemplo 20a = 1º isômero de eluição, Exemplo 20b = 2º isômero de eluição	Exemplo 20a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,81 - 2,91 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt =

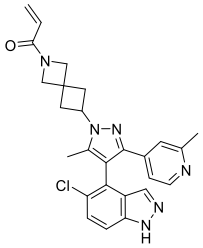
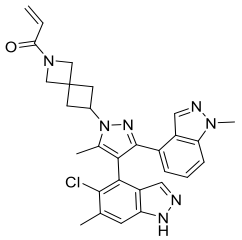
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	il)prop-2-en-1-ona		0,87 min, MS m/z $[M+H]^+$: 506,3/508,3; C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 1,46 min, Exemplo 20b: C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 2,07 min.
21a/21b	 7-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-1,4-di-hidroisoquinolin-3(2H)-ona	Usando o Método-1b,e de Intermediário B9 (Etapa 1) e C-SFC-4 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Exemplo 21a 2º isômero de eluição, Exemplo 21b = 1º isômero de eluição	Exemplo 21a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,39 (s, 2,6H), 4,31 (s, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,73 - 2,94 (m, 4H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-7: Rt = 0,81 min, MS m/z $[M+H]^+$: 555,2/557,2; C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 33:67): Rt = 3,16 min, Exemplo 21b: C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 33:67): Rt = 2,24 min.
22a/22b		Usando o Método-1e,k de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-1-il)etan-1-ona (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Exemplo 22a = 2º isômero	Exemplo 22a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,88 (m,

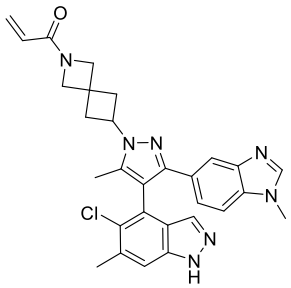
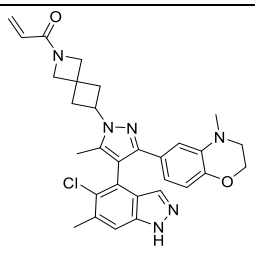
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	1-(6-(3-(1-acetilindolin-5-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	de eluição, Exemplo 22b = 1º isômero de eluição	1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,97 - 4,05 (m, 3H), 2,95 - 3,07 (m, 2H), 2,81 - 2,93 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-2: Rt = 4,56 min, MS m/z $[M+H]^+$: 555,4/557,4; C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 3,26 min, Exemplo 22b: C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 2,03 min.
23a/23b	 1-(6-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1b,f de ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilborônico (Etapa 1) e C-SFC-12 (fase móvel: MeOH/CO_2 30:70): Exemplo 23a = 1º isômero de eluição, Exemplo 23b = 2º isômero de eluição	Exemplo 23a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,76 - 2,94 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-2: Rt = 3,82 min, MS m/z $[M+H]^+$: 513,3/515,3; C-SFC-13 (fase móvel: MeOH/CO_2 40:60): Rt = 6,62 min, Exemplo 23b: C-SFC-13 (fase móvel: MeOH/CO_2 40:60): Rt = 7,84 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
24a/24b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilindolin-2-ona	Usando o Método-1b,f de Intermediário B10 e C-SFC-2 (IPA/CO_2 35:65): Exemplo 24a = 2º isômero de eluição, Exemplo 24b = 1º isômero de eluição	Exemplo 24a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,81 - 2,93 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-2: Rt = 4,43 min, MS m/z $[M+H]^+$ 541,4/543,3; C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 2,11 min, Exemplo 24b: C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 1,49 min.
25a/25b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(isoquinolin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b,e de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina [675576-26-8] (Etapa 1) e C-HPLC-1 (fase móvel: n-heptano/DCM/MeOH/Et_3N 50:30:20:0,05): Exemplo 25a = 2º isômero de eluição, Exemplo 25b = 1º isômero de eluição	Exemplo 25a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,77 - 3,00 (m, 4H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,87

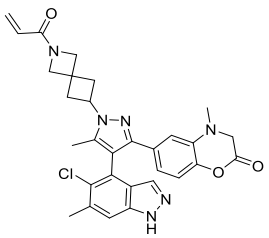
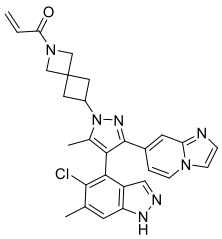
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			min, MS m/z $[M+H]^+$: 522,9/524,8; C-HPLC-20 (fase móvel: n-heptano/DCM/MeOH/DEA 50:25:25:0,05): Rt = 11,70 min, Exemplo 25b: C-HPLC-20 (fase móvel: n-heptano/DCM/MeOH/DEA 50:25:25:0,05): Rt = 10,06 min.
26a/26b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de ácido fenil-borônico (Etapa 1) e C-SFC-4 (fase móvel: CO_2/IPA: 70/30): Exemplo 26a 2º isômero de eluição, Exemplo 26b = 1º isômero de eluição	Exemplo 26a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,45 - 6,23 (m, 1H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,75 - 5,63 (m, 1H), 5,02 - 4,83 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,96 - 2,73 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS 6: Rt = 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$: 472,2/474,1; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 70/30): Rt = 2,10 min, Exemplo 26b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 70/30): Rt = 1,64 min.

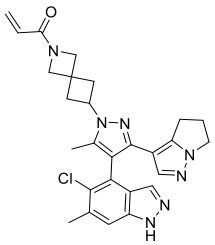
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
27a/27b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de ácido (piridin-3-il)-borônico (Etapa 1) e C-HPLC-17 (fase móvel: heptano/TBME/[EtOH + Et_3N a 0,05%]: 60/20/20): Exemplo 27a = 1º isômero de eluição, Exemplo 27b = 2º isômero de eluição	Exemplo 27a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 8,45 - 8,20 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,38 - 6,24 (m, 1H), 6,16 - 6,05 (m, 1H), 5,72 - 5,60 (m, 1H), 5,01 - 4,85 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,00 - 2,76 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS 1: Rt = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$: 473,2/475,2; C-HPLC-7 (fase móvel: heptano/DCM/[EtOH + Et_3N a 0,05%]: 70/20/10): Rt = 21,6 min, Exemplo 27b: C-HPLC-7 (fase móvel: heptano/DCM/[EtOH + Et_3N 0,05%] 70/20/10): Rt = 31,6 min.

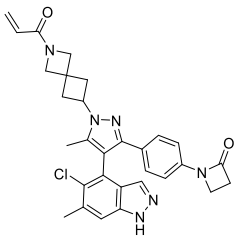
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
28a/28b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de ácido (2-metilpiridin-4-il)borônico e Intermediário C5 (Etapa 1) e C-HPLC-1 (fase móvel: heptano/EtOH 1:1): Exemplo 28a = 2º isômero de eluição, Exemplo 28b = 1º isômero de eluição	Exemplo 28a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,8 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS 1: Rt = 0,73 min; MS m/z $[M+H]^+$: 473,5/475,5; C-HPLC-3 (fase móvel: heptano/EtOH 1:1): Rt = 7,53 min, Exemplo 28b: C-HPLC-3 (fase móvel: heptano/EtOH 1:1): Rt = 5,11 min.
29a/29b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de ácido (1-metil-1H-indazol-4-il)borônico (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,25%] 65/35): Exemplo 29a = 1º isômero de eluição, Exemplo 29b = 2º isômero de eluição	Exemplo 29a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,99 - 2,81 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 1,01

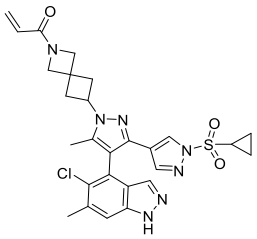
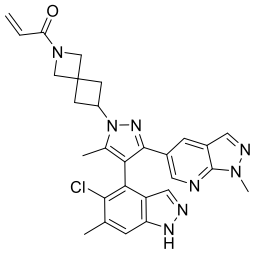
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			min; MS m/z $[M+H]^+$: 526,2/528,1; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,10%] 68/32): Rt = 2,29 min, Exemplo 29b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N 0,10%]: 68/32): Rt = 2,76 min.
30a/30b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de ácido (1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)borônico (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Exemplo 30a = 2º isômero de eluição, Exemplo 30b = 1º isômero de eluição	Exemplo 30a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 -7,28 (m, 4H), 6,40 - 6,26 (m, 1H), 6,17 - 6,06 (m, 1H), 5,77 - 5,57 (m, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,75 (d, 3H), 3,01 - 2,74 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-4; Rt = 3,73 min; MS m/z $[M+H]^+$: 526,3/528,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 2,58 min, Exemplo 30b: C-SFC-3: (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 1,58 min.
31a/31b		Usando o Método-1a,b de 4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-2H-	Exemplo 31a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 2H), 6,32

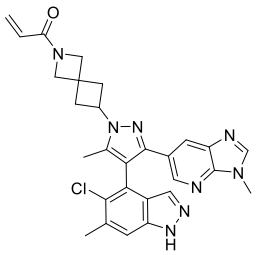
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	benzo[b][1,4]oxazina (Intermediário B11)(Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Exemplo 31a = 2º isômero de eluição, Exemplo 31b = 1º isômero de eluição	(m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 1,5H), 2,29 (s, 1,5H), 1,99 (s, 3H); UPLC-MS-4; Rt = 5,00 min; MS m/z $[M+H]^+$: 543,3/545,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 2,03 min. Exemplo 31b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 1,46 min.

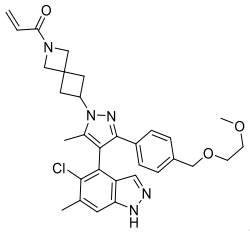
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
32a/32b	 6-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona	Usando o Método-1a,b de 4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona (Intermediário B12)(Etapa 1) e C-SFC-4 (fase móvel: CO_2/IPA 72/28): Exemplo 32a = 2º isômero de eluição, Exemplo 32b = 1º isômero de eluição	Exemplo 32a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 6H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-1; Rt = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$: 557,3/559,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 70/30): Rt = 2,56 min, Exemplo 32b: C-SFC-3: (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 70/30): Rt = 2,01 min.
33a/33b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1k de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (Etapa 1) e C-HPLC-1 (fase móvel: heptano/DCM/[MeOH + Et_3N a 0,05%] 60/20/20): Exemplo 33a = 2º isômero de eluição, Exemplo 33b = 1º isômero de eluição	Exemplo 33a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) 13,23 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,95 - 2,80 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-8;

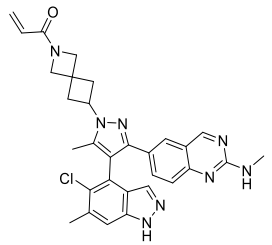
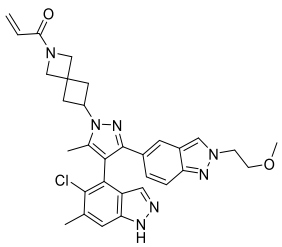
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			Rt = 3,44 min; MS m/z $[M+H]^+$: 512,3/514,3; C-HPLC-3 (fase móvel: heptano/DCM/[MeOH + DEA 0,05%] 60/20/20): Rt = 17,67 min. Exemplo 33b: C-HPLC-3 (fase móvel: heptano/DCM/[MeOH + DEA a 0,05%] 60/20/20): Rt = 16,43 min.
34a/34b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (Etapa 1) e C-SFC-4 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Exemplo 34a = 2º isômero de eluição, Exemplo 34b = 1º isômero de eluição	Exemplo 34a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) 13,15 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-1; Rt = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$: 502,2/504,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 2,58 min, Exemplo 34b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 1,56 min.

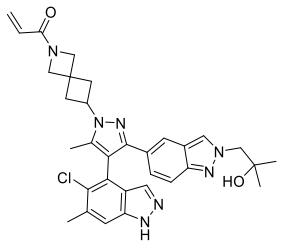
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
35a/35b	 1-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)azetidin-2-ona	Usando o Método-1a,b de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)azetidin-2-ona (Intermediário B13) (Etapa 1) e C-SFC-1 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Exemplo 35a = 2º isômero de eluição, Exemplo 35b = 1º isômero de eluição	Exemplo 35a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) 13,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,41 - 6,23 (m, 1H), 6,20 - 6,06 (m, 1H), 5,79 - 5,60 (m, 1H), 5,02 - 4,77 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,96 - 2,74 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-12: Rt = 4,16 min; MS m/z $[M+H]^+$: 541,2/543,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 2,95 min, Exemplo 35b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 1,65 min.

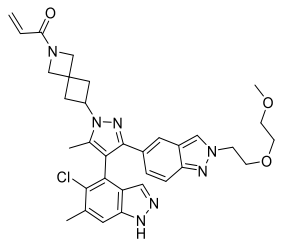
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
36a/36b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-1'-(ciclopropilsulfonil)-5-metil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de 1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Etapa 1) e C-HPLC-11; (fase móvel: heptano/IPA 1:1): Exemplo 36a = 2º isômero de eluição, Exemplo 36b = 1º isômero de eluição	Exemplo 36a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 7,76 (s, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94 - 2,74 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,15 - 1,00 (m, 4H); UPLC-MS-1: Rt = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$: 566,2/568,0; C-HPLC-10 (fase móvel: heptano/IPA 1:1): Rt = 8,69 min. Exemplo 36b: C-HPLC-10 (fase móvel: heptano/IPA 1:1): Rt = 6,05 min.
37a/37b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Intermediário B14) (Etapa 1) e C-HPLC-1 (fase móvel: heptano/DCM/[MeOH + Et_3N a 0,05%] 70/20/10): Exemplo 37a = 2º isômero de eluição, Exemplo 37b = 1º isômero de eluição	Exemplo 37a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,97 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,92 min; MS m/z

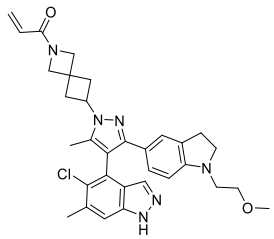
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			$[M+H]^+$: 527,3/529,3; C-HPLC-12 (fase móvel: heptano/DCM/[EtOH + 0,05% Et_3N] 70/20/10): Rt = 7,60 min. Exemplo 37b: C-HPLC-12 (fase móvel: heptano/DCM/[EtOH + Et_3N a 0,05%] 70/20/10): Rt = 6,60 min.
38a/38b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1a,b de 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Etapa 1) e C-HPLC-18 (fase móvel: n-heptano/DCM/[EtOH + NEt_3 a 0,05%] 70:20:10): Exemplo 38a = 2º isômero de eluição, Exemplo 38b = 1º isômero de eluição	Exemplo 38a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99 - 2,80 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-1; Rt = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$: 527,3/529,3; C-HPLC-5 (fase móvel: n-heptano/DCM/[EtOH + NEt_3 a 0,05%] 75:15:10): Rt = 13,39 min. Exemplo 38b: C-HPLC-5 (fase móvel: n-heptano/DCM/[EtOH + NEt_3 a 0,05%] 75:15:10): Rt = 11,88 min.

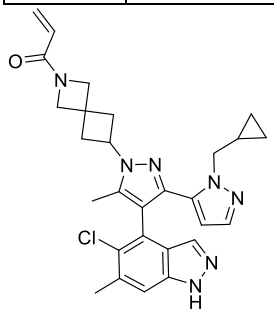
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
39a/39b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-((2-metoxietóxi)metil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1d de 2-(4-((2-metoxietóxi)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Etapa 1) e C-SFC-1 (fase móvel: CO_2/[IPA + TEA a 0,1%] 72/28): Exemplo 39a = 2º isômero de eluição, Exemplo 39b = 1º isômero de eluição	Exemplo 39a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,36 - 6,28 (m, 1H), 6,13 - 6,08 (m, 1H), 5,70 - 5,65 (m, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,92 - 2,76 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$: 560,5/562,5; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NH_3 a 0,1%] 72/28): Rt = 2,69 min. Exemplo 39b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NH3 a 0,1%] 72/28): Rt = 2,00 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
40a/40b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-(metilamino)quinazolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1d de N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-2-amina (Etapa 1) e C-SFC-9 (fase móvel: CO_2/IPA 67/33): Exemplo 40a = 2º isômero de eluição, Exemplo 40b = 1º isômero de eluição	Exemplo 40a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 6,38 - 6,31 (m, 1H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 5,71 - 5,67 (m, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,97 - 2,79 (m, 7H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$: 553,2/555,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 67/33): Rt = 3,72 min, Exemplo 40b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 67/33): Rt = 2,74 min.
41a/41b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1d de 2-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (Intermediário B22) (Etapa 1) e C-SFC-7 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45): Exemplo 41a = 2º isômero de eluição, Exemplo 41b = 1º isômero de eluição	Exemplo 41a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 6,36 - 6,29 (m, 1H), 6,14 - 6,08 (m, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,95 - 2,76 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,91

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			min; MS m/z $[M+H]^+$: 570,5/572,5; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45): Rt = 3,18 min. Exemplo 41b: C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45): Rt = 2,18 min.
42a/42b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1d de 2-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-2-il)propan-2-ol (Intermediário B23) (Etapa 1) e C-SFC-7 (fase móvel: CO_2/MeOH 57/43): Exemplo 42a = 2º isômero de eluição, Exemplo 42b = 1º isômero de eluição	Exemplo 42a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,37 - 6,29 (m, 1H), 6,14 - 6,08 (m, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95 - 2,76 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,06 (s, 6H); UPLC-MS-5: Rt = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$: 584,5/586,5; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/[MeOH + NH_3 a 0,025%] 55/45): Rt = 3,03 min. Exemplo 42b: C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/[MeOH + NH_3 a 0,025%] 55/45): Rt = 1,49 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
43a/43b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1d de 2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (Intermediário B24) (Etapa 1) e C-SFC-10 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45): Exemplo 43a = 2º isômero de eluição, Exemplo 43b = 1º isômero de eluição	Exemplo 43a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 3H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 6,37 - 6,29 (m, 1H), 6,14 - 6,08 (m, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95 - 2,76 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-5: Rt = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$ 614,5/616,5; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45): Rt = 3,47 min. Exemplo 43b: C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/MeOH 55/45): Rt = 2,59 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
44a/44b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-metoxietil)indolin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-1d de 1-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina (Intermediário B25) (Etapa 1) e C-SFC-1 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 67/33): Exemplo 44a = 2º isômero de eluição, Exemplo 44b = 1º isômero de eluição	Exemplo 44a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,36 - 6,28 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 4,89 - 4,79 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,90 - 2,73 (m, 6H), 1,97 (s, 3H); UPLC-MS-5: Rt = 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$ 571,5/573,5; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 67/33): Rt = 2,69 min. Exemplo 44b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 67/33): Rt = 1,63 min.



Exemplos 45a/45b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-2'-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

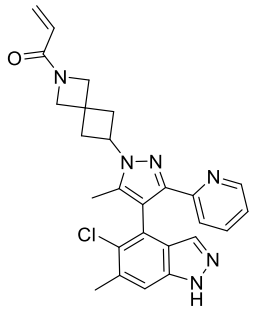
[0425] Os exemplos de título foram preparados com o uso do

método similar ao Método-1b etapas 2 e 3 de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-2'-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado conforme descrito abaixo). Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-2; fase móvel: CO_2/MeOH: 72/28) para gerar o composto titular Exemplo 45a como o segundo pico de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 0,49 - 0,29 (m, 4H); UPLC-MS-3: Rt = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$ 516,3/518,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/MeOH: 72/28): Rt = 2,27 min. O outro isômero Exemplo 45b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: fase móvel: CO_2/MeOH: 72/28): Rt = 1,19 min.

[0426] 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-2'-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila.

[0427] 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 300 mg, 0,47 mmol), 1-(ciclopropilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (175 mg, 0,71 mmol) e aduto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (38,5 mg, 0,047 mmol) foram suspensos em acetonitrila (2,25 mL). Na_2CO_3 aquoso (2 M, 0,48 mL, 0,97 mmol) foi adicionado e a suspensão foi lavada com argônio e submetida a irradiações de micro-ondas a 120 °C por 20 min. A mistura de reação foi deixada atingir RT, diluída com EtOAc, uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (x2) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados até metade do volume. SiliaMetS®Thiol (100 mg) foi adicionado e a mistura foi

agitada à RT por 15 min, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash normal (eluente: EtOAc em c-hexano de 20 a 70%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 1,28 min; MS m/z $[M+H]^+$; 646,3/648,2.



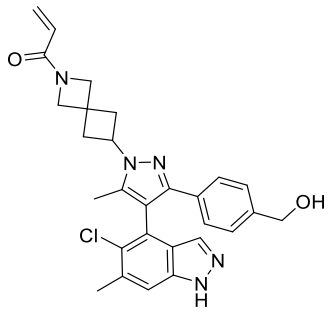
Exemplos 46a/46b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0428] Os exemplos de título foram preparados com o uso do método similar ao Método-1b etapas 2 e 3 de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado conforme descrito abaixo). Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-2; fase móvel: CO_2/MeOH: 63/37) para gerar o composto titular Exemplo 46a como o primeiro pico de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,0 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 473,2/475,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/MeOH: 65/35): Rt = 0,97 min. O outro isômero Exemplo 46b foi obtido como o segundo pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/MeOH: 65/35): Rt = 3,28 min.

6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0429] A uma solução de 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 1,35

g, 2,23 mmol) e bis(tri-t-butilfosfina)paládio (68 mg, 0,13 mmol) em THF (3 mL) colocada sob uma atmosfera de argônio foi adicionado brometo de 2-piridilzinco (0,5 M em THF, 14,0 mL, 7,00 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 3 h. A RM foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo bruto foi dissolvido em THF (20 mL), SiliaMetS®Thiol (1,3 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à RT por 1 h, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 5%) para gerar uma mistura contendo o material desejado que foi purificado novamente por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 1,22 min; MS m/z $[M+H]^+$; 603,3/605,2.



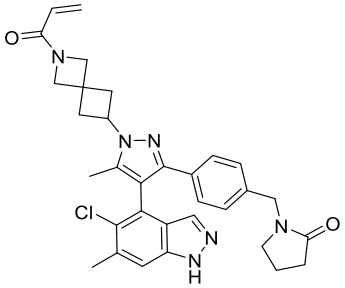
Exemplos 47a /47b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0430] A uma solução de acetato trifluoroacetato de 4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)benzila (preparado conforme descrito abaixo, 0,7 mmol) em THF (12 mL) e água (0,3 mL) foram sucessivamente adicionados $NaHCO_3$ (588 mg, 7,0 mmol) e cloreto de acriloíla (70 µL, 0,84 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 2,5 h. LiOH foi adicionado (2 M, 3,50 mL, 7,00 mmol) e a RM foi agitada à RT por 45 min até o desaparecimento (UPLC) do produto secundário resultante da reação de cloreto de

acriloíla com o NH indazol. A RM foi diluída em água e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi dissolvido em THF (12 mL), LiOH (2 M, 3,50 mL, 7 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à RT por 2 h. A RM foi diluída em água extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por HPLC de fase reversa (RP-HPLC-1), as frações purificadas foram neutralizadas com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-2; fase móvel: CO_2/IPA: 70/30) para gerar o composto titular Exemplo 47a como o segundo pico de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,39 - 4,37 (m, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 502,1/504,1; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA: 70/30): Rt = 3,78 min. O outro isômero Exemplo 47b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: fase móvel: CO_2/IPA: 70/30): Rt = 2,85 min.

Acetato trifluoroacetato de 4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)benzila

[0431] O composto titular foi preparado usando o método similar ao Método-1 etapas 1 e 2 de 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1) e acetato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzila [562098-08-2]; UPLC-MS-6: Rt = 0,80 min; MS m/z $[M+H]^+$; 490,2/492,2.



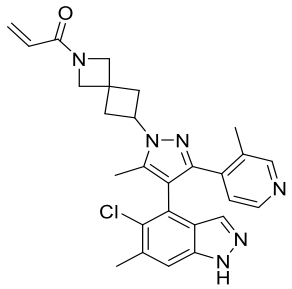
Exemplo 48: 1-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzil)pirrolidin-2-ona

[0432] O exemplo de título foi preparado usando o método similar ao Método-1b etapas 2 e 3 de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado conforme descrito abaixo). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,93 - 2,73 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,87 (p, 2H); UPLC-MS-3: Rt = 0,92 min; MS m/z $[M+H]^+$; 569,3/571,3.

6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0433] 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 300 mg, 0,47 mmol) e 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidin-2-ona (Intermediário B2, 473 mg, 0,94 mmol) foram suspensos em DMF (3,95 mL). K_3PO_4 aquoso (1 M, 0,94 mL, 0,942 mmol) e $Pd(Ph_3P)_4$ (27,2 mg, 0,024 mmol) foram adicionados e a suspensão foi lavada com argônio e submetida a irradiações de micro-ondas a 120 °C por 45 min. A mistura de reação foi deixada atingir RT, diluída com EtOAc, uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ foi adicionada e as camadas foram

separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (x2) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash normal (eluente: ($MeOH/CH_2Cl_2$ 9/1) em CH_2Cl_2 de 0 a 50%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 1,22 min; MS m/z $[M+H]^+$; 699,4/701,4.



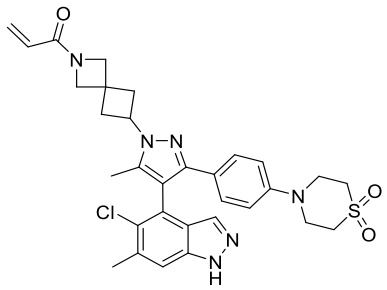
Exemplos 49a/49b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0434] Os exemplos de título foram preparados com o uso do método similar ao Método-1b etapas 2 e 3 de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado conforme descrito abaixo). Os isômeros foram separados por HPLC quiral C-HPLC-23 (fase móvel: Hexano/IPA/ACN 60/28/12; taxa de fluxo: 20 mL/min; UV: 227 nM) para gerar o composto titular Exemplo 49a como o segundo pico de eluição: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,39 min; MS m/z $[M+H]^+$ = 487,9/490,0; C-HPLC-24 (fase móvel: DEA a 0,1% em gradiente de Hexano/IPA/ACN; UV: 262 nM): Rt = 10,3 min. O outro isômero Exemplo 49b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-HPLC-24 (fase móvel: DEA a 0,1% em gradiente de Hexano/IPA/ACN,

UV: 262 nM): Rt = 8,98 min.

[0435] 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila.

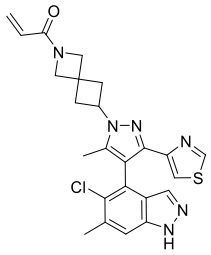
[0436] 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 0,40 g, 0,66 mmol), ácido 3-picolina-4-borônico (0,27 g, 1,98 mmol) e K_3PO_4 (0,42 g, 1,98 mmol) foram dissolvidos em *t*-BuOH:H_2O (5:1) (24 mL) e a mistura foi desgaseificada com argônio por 15 min. XPhos (0,094 g, 0,19 mmol) e Pd_2dba_3 (0,06 g, 0,07 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 4 h em condições vedadas. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com água e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa C18 (15 mícrons) (eluente: 0-68% CH_3CN em H_2O contendo HCOOH a 0,1%) para obter o produto desejado. LCMS-1: Rt = 1,82 min; MS m/z $[M+H]^+$; 617,7/620,6.



Exemplos 50a/50b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0437] Os exemplos de título foram preparados com o uso de protocolos similares conforme descrito para os Exemplos 49a e 49b começando a partir do Intermediário C1 e 1,1-dióxido de 4-(4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiomorfolina (Intermediário B15). Os isômeros foram separados por HPLC quiral C-HPLC-23 (fase móvel: MeOH:ACN (80:20); taxa de fluxo: 15 mL/min; UV: 270 nM) para gerar o composto titular Exemplo 50a como a primeira eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS-2: Rt = 1,53 min; MS m/z $[M+H]^+$: 605,5/607,5; C-SFC-19 (fase móvel: CO_2/MeOH/ACN 55/22,5/22,5; UV: 270 nM): Rt = 6,77 min. O outro isômero Exemplo 50b foi obtido como o segundo pico de eluição: C-SFC-19 (fase móvel: CO_2/MeOH/ACN 55/22,5/22,5; UV: 270 nM): Rt = 10,8 min.



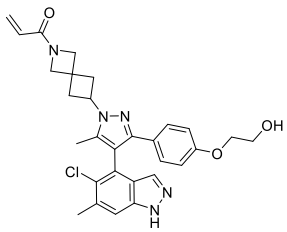
Exemplos 51a/51b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0438] Os exemplos de título foram preparados com o uso do método similar ao Método-1b etapas 2 e 3 de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado conforme descrito abaixo). Os isômeros foram separados por HPLC quiral C-HPLC-23 (fase móvel: [Hexano + Et_2NH a 0,1%]/[IPA + Et_2NH a 0,1%]/CH_3CN (60/28/12); taxa de fluxo: 20 mL/min; UV: 216 nM) para gerar o composto titular Exemplo 51a como o primeiro pico de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS-1: Rt = 1,49

min; MS m/z $[M+H]^+$: 479,3/481,3; C-HPLC-24 (fase móvel: DEA a 0,1% em gradiente de Hexano/IPA/CH_3CN): Rt = 10,0 min. O outro isômero Exemplo 51b foi obtido como o segundo pico de eluição: C-HPLC-24 (fase móvel: DEA a 0,1% em gradiente de Hexano/IPA/CH_3CN): Rt = 12,3 min.

[0439] 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila.

[0440] 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 0,30 g, 0,49 mmol), 4-(tributilestanil)tiazol (0,28 g, 0,74 mmol) e LiCl anidro (0,03 g, 0,74 mmol) foram suspensos em tolueno seco e a mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 10 min. A mistura de reação foi, então, aquecida a 100 °C por 16 h em condições de tubo vedado. A RM foi filtrada através de um bloco de celite e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa C18 (15 mícrons) (eluente: CH_3CN a 0-100% em H_2O contendo HCOOH a 0,1%) para obter o produto titular. LCMS-1: Rt = 2,06; 2,08 min; MS m/z $[M+H]^+$: 609,8/611,8.



Exemplos 52a/52b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0441] 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 0,50 g, 0,83 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)etan-1-ol (0,22 g, 0,83 mmol) e K_3PO_4 (0,52 g, 2,48 mmol) foram adicionados em 1,4-dioxano:H_2O (2:1) (12 mL) e a mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 10 min. RuPhos (0,038 g, 0,08 mmol) e RuPhos-Pd-G3 (0,034 g, 0,08 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 100 °C por 2 h. Após a conclusão da reação, a RM foi vertida em água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc a 0-60% em Hexano) para obter o produto titular. LCMS-1: Rt = 2,05, 2,09 min; MS m/z $[M+H]^+$: 662,7,3/664,7.

Etapa 2: 6-(3-(4-(2-acetoxietóxi)fenil)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0442] 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (0,45 g, 0,68 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL). Et_3N (0,21 g, 2,03 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi resfriada a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio e agitada por 10 min. Cloreto de acetila (0,08 g, 1,02 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 mL) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação foi agitada à RT por 2 h. Após a conclusão da reação, a RM foi diluída com CH_2Cl_2, lavada com água, salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo para gerar o produto titular que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-1: Rt = 2,14, 2,16 min; MS m/z $[M+H]^+$: 704,6/706,6.

Etapa-3: Acetato de 2-(4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-

(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)fenóxi)etila

[0443] 6-(3-(4-(2-acetoxietóxi)fenil)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (0,68 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 seco (5 mL) e resfriado a 0 °C. TFA (6 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. Após a conclusão da reação, a RM foi concentrada sob vácuo, codestilada com CH_2Cl_2 várias vezes para produzir um resíduo bruto que foi purificado por trituração com éter dietílico e filtração para obter o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-1: Rt = 1,49 min; MS m/z $[M+H]^+$: 520,4.

Etapa-4: Acetato de 2-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)fenóxi)etila

[0444] Acetato de 2-(4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)fenóxi)etila (0,22 g, 0,42 mmol) foi dissolvido em THF (2 mL). $NaHCO_3$ (0,35 g, 4,15 mmol) em água (2,5 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à RT por 10 min. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e uma solução de cloreto de acriloíla (0,04 g, 0,46 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionada por gotejamento e agitada por 40 min. Após a conclusão da reação, a RM foi diluída com água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa em sílica-gel C18 (15 mícrons) (eluente: CH_3CN a 0-43% em H_2O contendo NH_3 a 0,1%) para produzir o produto desejado. Os isômeros foram separados por HPLC quiral C-HPLC-23 (fase móvel: Hexano/IPA/ACN 70/21/9; taxa de fluxo: 18 mL/min; UV: 264 nM) para gerar o composto titular Isômero-I como o primeiro pico de eluição: LCMS-1: Rt = 1,63 min; MS m/z $[M+H]^+$ 574,8; C-HPLC-29 (fase móvel: gradiente de Hexano/IPA): Rt = 11,8 min. O outro isômero-

II foi obtido como o segundo pico de eluição: LCMS-1: Rt = 1,63 min; MS m/z $[M+H]^+$: 574,8; C-HPLC-29 (fase móvel: gradiente de Hexano/IPA): Rt = 13,8 min.

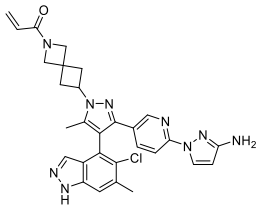
Etapa-5: Exemplo 52a: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0445] O exemplo de título foi preparado usando o método similar conforme descrito para a preparação do Exemplo 52b 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Etapa 6) começando a partir de acetato de 2-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)fenóxi)etila Isômero-II em vez do Isômero-I; LCMS-3: Rt = 3,30 min; MS m/z $[M+H]^+$: 532/534; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); C-HPLC-29 (fase móvel: gradiente [Hexano + Et_2NH a 0,1%]/[IPA + Et_2NH a 0,1%]): Rt = 11,2 min.

Etapa-6: Exemplo 52b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(2-hidroxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0446] Acetato de 2-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)fenóxi)etila (0,05 g, 0,08 mmol) Isômero-I foi dissolvido em MeOH (2,5 mL) e resfriado a 0 °C. $LiOH.H_2O$ (1 M em água, 0,08 mL, 0,08 mmol) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação foi agitada à RT por 1 h. Após a conclusão da reação, a RM foi diluída com água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O

resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa em sílica-gel C18 (15 mícrons) (eluente: 0-40% CH_3CN in H_2O contendo NH_3 a 0,025%) para produzir o produto titular: C-HPLC-29 (fase móvel: gradiente [Hexano + Et_2NH a 0,1%]/[IPA + Et_2NH a 0,1%]): Rt = 9,37 min.



Exemplo 53: 1-(6-(3-(6-(5-amino-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0447] O exemplo de título foi preparado usando o método similar ao Método-1b etapas 2 e 3 de 6-(3-(6-(3-amino-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado em 2 etapas conforme descrito abaixo). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,69 (m 2H), 5,26 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,1 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); LCMS-1: Rt = 1,53 min; MS m/z $[M+H]^+$: 554,8/556,8.

6-(3-(6-(3-amino-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

Etapa 1: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(6-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

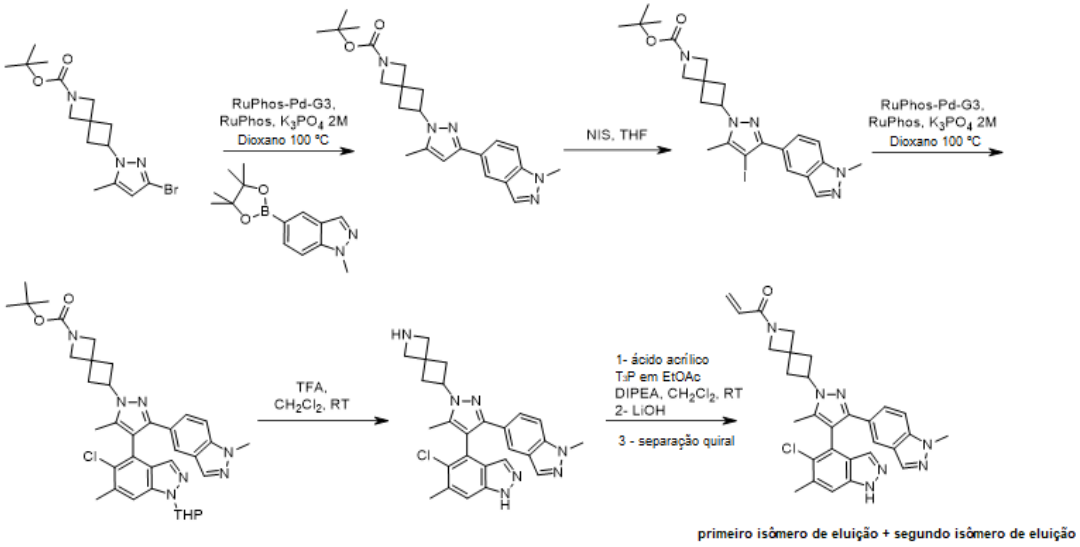
[0448] 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 0,50 g, 0,83 mmol), 2-(3-

nitro-1H-pirazol-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediário B16) (0,52 g, 1,65 mmol) e K_3PO_4 (0,53 g, 2,48 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (4 mL) e H_2O (2 mL). A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 por 5 min. Ruphos (0,04 g, 0,08 mmol) e Ruphos-Pd-G3 (0,035 g, 0,04 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 1 h. Após a conclusão da reação, a RM foi diluída com água e extraída com acetato de etila (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc a 30-40 % em Hexano) para obter o produto desejado. LCMS-1: Rt = 2,24 min; MS m/z $[M+H]^+$: 714,6 /716,5.

Etapa 2: 6-(3-(6-(3-amino-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0449] 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(6-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (0,53 g, 0,7 mmol) foi dissolvido em IPA seco sob atmosfera de nitrogênio. Pd/C seco a 10% (0,25 g) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de H_2 (1 atm) à RT por 1 h. A RM foi filtrada através de um bloco de celite, filtrada e foi concentrada a vácuo para produzir o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-1: Rt = 2,06, 2,09 min; MS m/z $[M+H]^+$: 684,5/686,5.

Método-2: Esquema Sintético



Exemplos 1a: a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona e 1b: a(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0450] Alternativamente, os exemplos 1a e 1b podem ser preparados seguindo o método descrito abaixo:

Etapa 1: 6-(5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0451] A uma solução agitada de 6-(3-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C3, 2,00 g, 5,61 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (1,59 g, 6,18 mmol) e K_3PO_4 (3,57 g, 16,8 mmol) em dioxano (20 mL) e H_2O (4 mL) foi adicionado sob atmosfera de argônio RuPhos (0,26 g, 0,56 mmol) e RuPhos-Pd-G3 (0,47 g, 0,56 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 h a 100 °C. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida por adição de uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, secos (Na_2SO_4) e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em c-hexano de 0 a 90%) para gerar o

composto titular como um sólido marrom. UPLC-MS-3: Rt = 1,14 min; MS m/z $[M+H]^+$: 408,2.

Etapa 2: 6-(4-iodo-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0452] A uma solução agitada de 6-(4-iodo-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (2,13 g, 5,23 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado sob atmosfera de argônio, NIS (1,53 g, 6,80 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 1 h à RT. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida por adição de uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em c-hexano de 0 a 80%) para gerar o composto titular como um sólido marrom. UPLC-MS-3: Rt = 1,22 min; MS m/z $[M+H]^+$: 534,1.

Etapa 3: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0453] A uma solução agitada de 6-(4-iodo-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,187 mmol), 5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Intermediário D1, 85 mg, 0,225 mmol) e K_3PO_4 (119 mg, 0,56 mmol) em dioxano (2 mL) e H_2O (0,50 mL) foi adicionado sob atmosfera de argônio RuPhos (8,75 mg, 0,019 mmol) e RuPhos-Pd-G3 (15,7 mg, 0,019 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 e agitada por 1 h a 100 °C. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida por adição de uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo

bruto foi diluído em THF (3 mL), SiliaMetS®Thiol (0,076 mmol) (isto é, sílica-gel funcionalizado projetado para remover metais de uma mistura de reação) foi adicionado e a mistura turbilhonada por 1 h a 40 °C. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em c-hexano 0 a 100%) para gerar o composto titular como um sólido amarelo. UPLC-MS-3: Rt = 1,25 min; MS m/z $[M+H]^+$: 656,3/658,3.

[0454] As Etapas 4, 5 e a separação quiral dos isômeros foram realizadas conforme descrito no Método-1.

[0455] Método-2a: similar ao Método-2 exceto pelo fato de que a Etapa 4 foi realizada com o uso de ácido sulfúrico em dioxano conforme descrito na Etapa 2 do Método-1a.

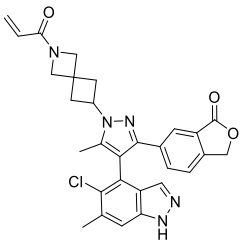
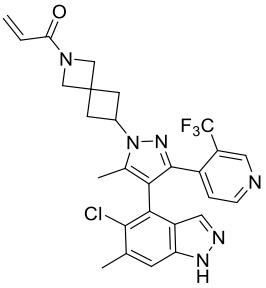
[0456] Método-2b: similar ao Método-2 exceto pelo fato de que a Etapa 5 foi realizada com o uso de cloreto de acriloíla e $NaHCO_3$ em THF/água conforme descrito na Etapa 3 do Método-1b.

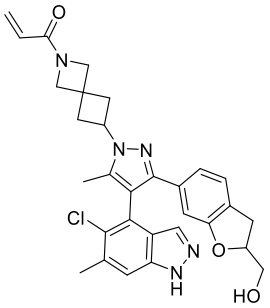
[0457] Método-2c: similar ao Método-2 exceto pelo fato de que NBS foi usado em vez de NIS na Etapa 2.

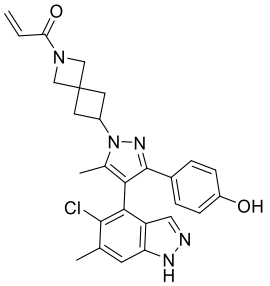
[0458] Método-2d: similar ao Método-2 exceto pelo fato de que a Etapa 3 foi realizada com o uso de Et_3N e cloreto de acriloíla em CH_2Cl_2 conforme descrito no Método-9 Etapa 3.

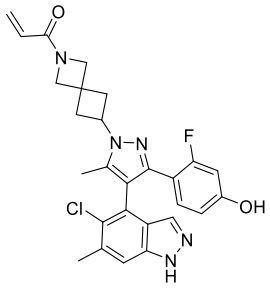
[0459] Os seguintes exemplos 54 a 58 na Tabela 2 abaixo foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método-2 de intermediários (na Etapa 1 ou 3) descrito na seção de síntese de intermediários ou comercialmente disponíveis.

Tabela 2

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1 ou 3) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
54a/54b	 6-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	Usando o Método-2c,d de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (Intermediário B17) (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Exemplo 54a = 2º isômero de eluição, Exemplo 54b = 1º isômero de eluição	Exemplo 54a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 3H), 7,50 - 7,48 (m, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). UPLC-MS-14: Rt = 0,82 min; MS m/z $[M+H]^+$: 528,1/530,1; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 2,26 min, Exemplo 54b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 65/35): Rt = 1,55 min.
55a/55b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-	Usando o Método-2a,b,c de [1204334-17-7] (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 78/22): Exemplo 55a = 2º isômero de eluição, Exemplo 55b = 1º	Exemplo 55a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,2 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,10 (m, 1H),

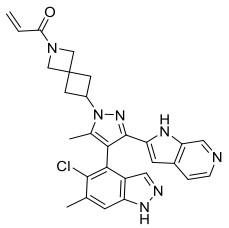
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1 ou 3) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
	3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	isômero de eluição	5,67 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). UPLC-MS-10: Rt = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$: 541,1/543,1; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 78/22): Rt = 3,10 min, Exemplo 55b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 78/22): Rt = 2,27 min.
56a/56b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(hidroximetil)-2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-2b para as etapas 3-5 de segundo isômero de eluição Intermediário C8 e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 67/33): Exemplo 56a = 2º isômero de eluição, Exemplo 56b = 1º isômero de eluição	Exemplo 56a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,37 - 6,25 (m, 1H), 6,17 - 6,02 (m, 1H), 5,73 - 5,59 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,52 - 3,48 (m, 2H),

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1 ou 3) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			3,09 (dd, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 3H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); UPLC-MS-3; Rt = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$: 544,4 /546,4; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 67/33): Rt = 2,77 min, Exemplo 56b: C-SFC-3 (fase móvel:CO_2/IPA 67/33): Rt = 1,96 min.
57a/57b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-2c de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Etapa 1) e C-SFC-7 (fase móvel: CO_2/IPA 60/40): Exemplo 57a = 2º isômero de eluição, Exemplo 57b = 1º isômero de eluição	Exemplo 57a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 6,12 - 6,08 (m, 1H), 5,69 - 5,65 (m, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 4H), 1,98 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt =

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1 ou 3) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			0,88 min, MS m/z $[M+H]^+$: 488,2/490,2; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/IPA 60/40): Rt = 2,07 min, Exemplo 57b: C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/IPA 60/40): Rt = 1,52 min.
58a/58b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-2c de 3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Etapa 1) e C-SFC-1 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 72/28): Exemplo 58a = 2º isômero de eluição, Exemplo 58b = 1º isômero de eluição	Exemplo 58a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,35-6,27 (m, 2H), 6,13 - 6,07 (m, 1H), 5,69 - 5,65 (m, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). UPLC-MS-3: Rt = 0,92 min, MS m/z $[M+H]^+$: 506,3/508,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NH_3 a 0,025%] 70/30): Rt = 2,49

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 1 ou 3) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			min. Exemplo 58b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NH_3 a 0,025%] 70/30): Rt = 1,78 min.

Exemplos 59a/59b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona



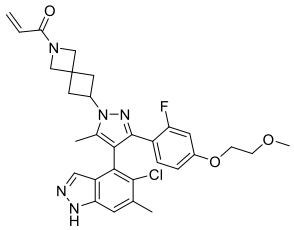
[0460] O exemplo de título foi preparado com o uso de um método similar ao Método-2a,b Etapas 3 a 5 de 6-(4-bromo-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado conforme descrito abaixo). Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-7; fase móvel: CO_2/[MeOH + NEt_3 a 0,1%]: 50/50) para gerar o composto titular Exemplo 59a como o segundo pico de eluição: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (d, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,41 - 6,28 (m, 1H), 6,17 - 6,02 (m, 1H), 5,74 - 5,61 (m, 1H), 5,06 - 4,87 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 512,2/514,2; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/[MeOH + NEt_3 a 0,1%]: 50/50): Rt = 2,43 min. O outro isômero Exemplo 59b foi obtido como o primeiro

pico de eluição: C-SFC-8 (fase móvel: fase móvel: CO_2/[MeOH + NEt_3 a 0,1%]: 50/50): Rt = 1,28 min.

6-(4-bromo-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0461] A uma solução agitada de 6-(4-bromo-3-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C7, 400 mg, 0,83 mmol), ácido (1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)borônico (202 mg, 1,24 mmol) e fosfato de potássio (solução aq. 2 M, 1,24 mL, 2,48 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (96 mg, 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 1 h. Então, foi deixada resfriar à RT, diluída em água (10 mL) e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e o material bruto restante purificado por cromatografia em coluna flash normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 5%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-4: Rt = 4,19 min; MS m/z $[M+H]^+$: 472,0/474,0.

Exemplos 60a/60b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

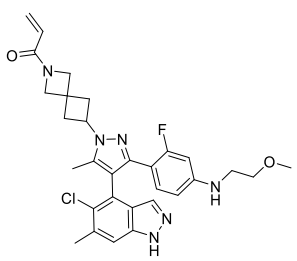


[0462] Os exemplos de título foram preparados com o uso de um método similar ao Método-2c começando a partir de 6-(3-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C3) e 3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol com uma etapa de alquilação adicional introduzida entre a etapa 1 e etapa 2 (descrito abaixo para preparar 6-(3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-

carboxilato de terc-butila). Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-1; fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%]: 70/30) para gerar o composto titular Exemplo 60a como o segundo pico de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 2H), 6,35 - 6,26 (m, 1H), 6,13 - 6,07 (m, 1H), 5,69 - 5,65 (m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 3H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,90 - 2,75 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$ 564,5/566,5; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA+NEt_3 0,1%]: 70/30): Rt = 2,50 min. O outro isômero Exemplo 60b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%]: 70/30): Rt = 1,74 min.

6-(3-(2-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0463] Uma solução de 6-(3-(2-flúor-4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 710 mg, 1,65 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,310 mL, 3,30 mmol) e carbonato de césio (1075 mg, 3,30 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada a 60 °C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e água, extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, seca (separador de fases) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 1,20 min; MS m/z $[M+H]^+$ 446,3.



Exemplos 61a/61b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-((2-metoxietil)amino)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-

azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0464] Os exemplos de título foram preparados com o uso de um método similar ao Método-2c começando a partir de 6-(3-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C3) e (3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de benzila com uma etapa de alquilação adicional introduzida entre a Etapa 1 e a Etapa 2, e uma etapa de hidrogenação adicional introduzida entre a Etapa 3 e a Etapa 4, (descrito abaixo para preparar 6-(3-(4-(((benzilóxi)carbonil) (2-metoxietil)amino)-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila e 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-((2-metoxietil)amino)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila). Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-1; fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%]: 70/30) para gerar o composto titular Exemplo 61a como o segundo pico de eluição: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 2H), 6,15 - 6,07 (m, 2H), 5,86 (t, 1H), 5,69 - 5,64 (m, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,24 (t, 3H), 3,09 (q, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,94 min; MS m/z $[M+H]^+$: 563,5/565,5; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NH_3 a 0,025%]: 70/30): Rt = 3,55 min. O outro isômero Exemplo 61b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: fase móvel: CO_2/[IPA + NH_3 a 0,025%]: 70/30): Rt = 2,55 min.

6-(3-(4-(((benzilóxi)carbonil)(2-metoxietil)amino)-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

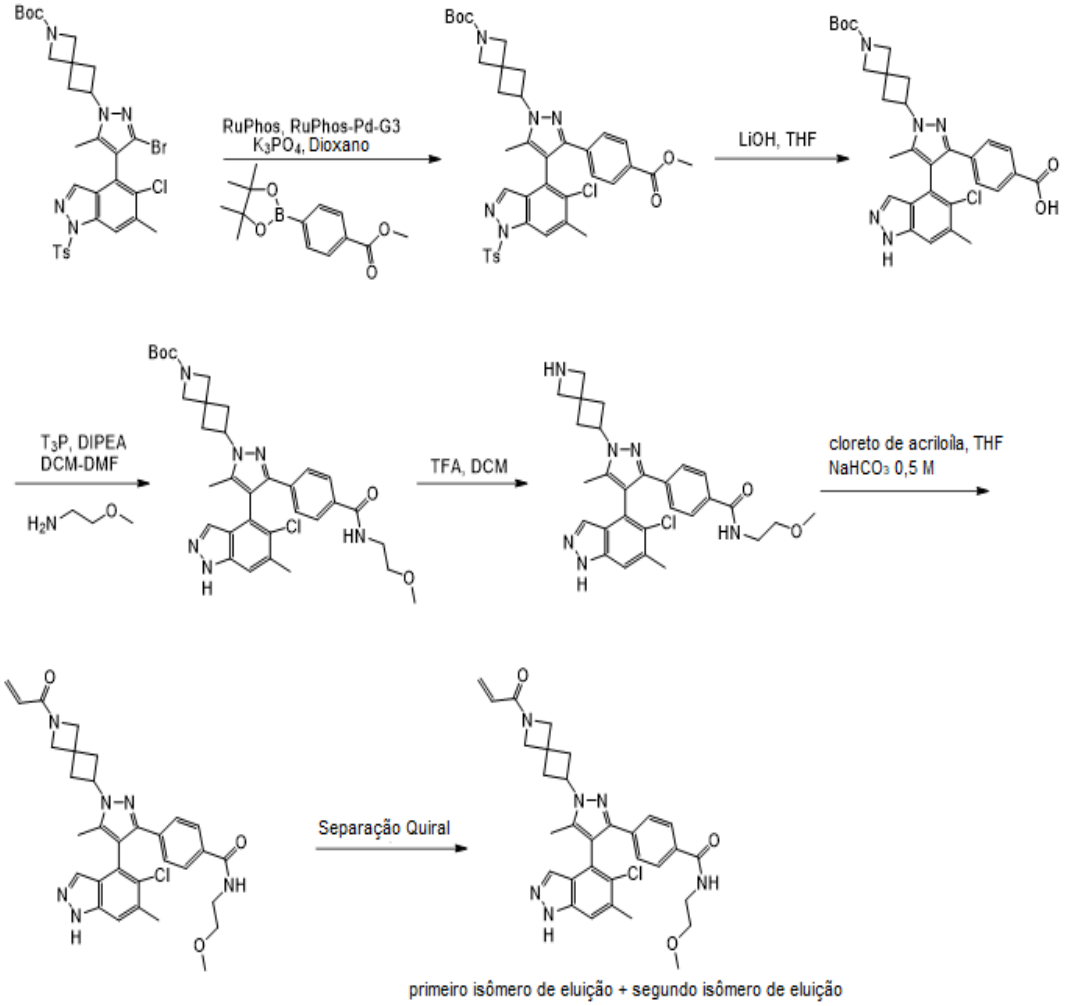
[0465] A uma solução agitada de 6-(3-(4-(((benzilóxi)carbonil)amino)-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 1,40 g, 2,55 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo

mineral, 0,123 g, 3,07 mmol) sob uma atmosfera inerte. Após 15 min, 1-bromo-2-metoxietano (1,20 mL, 12,8 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à RT de um dia para o outro. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com água, extraída com EtOAc, a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (separador de fases) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 1,30 min; MS m/z $[M+H]^+$: 579,4.

6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-((2-metoxietil)amino)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0466] Uma solução de 6-(3-(4-(((benzilóxi)carbonil)(2-metoxietil)amino)-2-fluorofenil)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (470 mg, 0,511 mmol) e paládio em carbono (5,44 mg, 0,051 mmol) em MeOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio à RT por 0,5 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 0/100 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 1,25 min; MS m/z $[M+H]^+$: 693,4/695,4.

Método-3: Esquema Sintético



Exemplos 62a/62b: 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)benzamida

Etapa 1: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0467] Uma solução de 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C6)(1,00 g, 1,26 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila (0,40 g, 1,51 mmol), RuPhos (0,06 g, 0,13 mmol), RuPhos-Pd-G3 (0,10 g, 0,13 mmol) e fosfato de potássio (2 N, 1,89 mL, 3,78 mmol) em dioxano (8 mL) foi agitada a 80 °C por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada à

RT, diluída com EtOAc e água, extraída com EtOAc, as fases orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 50/50 dentro de 30 min) para gerar o produto com alguma impureza. Uma segunda purificação foi efetuada por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 60/40 dentro de 30 min) para render o composto titular (86% de pureza por UPLC) com alguma impureza menor. RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,86 - 2,71 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-10: Rt = 1,32 min; MS m/z $[M+H]^+$: 730,2/732,2.

Etapa 2: Ácido 4-(1-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico

[0468] Uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 100 mg, 0,14 mmol) e LiOH (2 N, 0,14 mL, 0,27 mmol) em THF (2 mL) foi agitada a 20 °C por 2,5 h. A mistura foi aquecida a 45 °C por 1,5 h, então, a 70 °C por 2,5 h. Após resfriamento à RT, a mistura de reação foi liofilizada e o produto bruto usado na próxima reação sem purificação adicional. UPLC-MS-10: Rt = 1,32 min; MS m/z $[M+H]^+$: 562,2/564,2.

Etapa 3: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0469] A uma solução de ácido 4-(1-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico (Etapa 2, 93 mg, 0,12 mmol) e DIPEA (0,10

mL, 0,59 mmol) em CH_2Cl_2/DMF (2,5 mL, razão 4/1) foi adicionado anidrido propilfosfônico (50% em EtOAc, 0,10 mL, 0,177 mmol) e a solução resultante foi agitada à RT. Após 10 min, 2-metoxietan-1-amina (0,03 mL, 0,35 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada à RT por 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 0/100 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-10: Rt = 1,09 min; MS m/z $[M+H]^+$: 619,2/621,3.

Etapa 4: 4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)benzamida

[0470] A uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 3, 109 mg, 0,14 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado TFA (0,33 mL, 4,28 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 3 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo oleoso foi dissolvido em MeOH e colocado em um cartucho Waters PoraPak^{TM}Rxn Cx anteriormente lavado com MeOH. Após enxágue com MeOH a resina foi enxaguada com NH_3 (7 N em MeOH), a solução de MeOH básica foi concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto titular que foi usado na próxima reação sem purificação adicional. UPLC-MS-6: Rt = 0,72 min; MS m/z $[M+H]^+$: 519,2/521,2.

Etapa 5: 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)benzamida

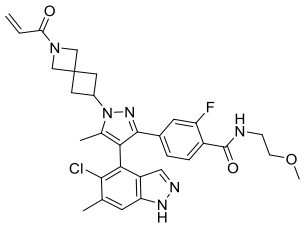
[0471] A uma solução de 4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)-N-(2-

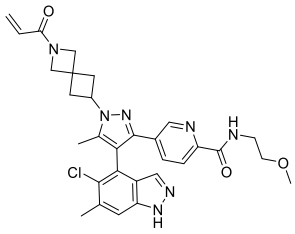
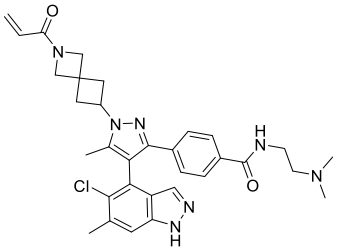
metoxietil)benzamida (Etapa 4, 55 mg, 0,08 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (0,80 mL, 0,40 mmol) seguido diretamente de cloreto de acriloíla (6,54 µl, 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 h. Excesso de cloreto de acriloíla foi destruído por adição de LiOH (2 N, 2 mL) e agitada à RT por 1 h. A mistura de reação foi extraída com DCM, as fases orgânicas secas (separador de fases), concentradas sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia de fase normal (eluente: DCM/MeOH 100/0 a 90/10 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-2; fase móvel: CO_2/IPA: 65/35) para gerar o composto titular Exemplo 62a como o segundo isômero de eluição (pó branco): RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,37-6,30 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,35-3,32 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,94-2,78 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 573,3/575,3; C-SFC-3: (fase móvel: CO_2/IPA: 65/35): Rt = 2,14 min. O outro isômero Exemplo 62b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-3: (fase móvel: CO_2/IPA: 65/35): Rt = 1,28 min.

Método-3a: similar ao Método-3 exceto pelo fato de que na Etapa 2 NaOH 2 N foi usado em vez de LiOH 2 N.

[0472] Os seguintes exemplos 63 a 65 na Tabela 3 foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método-3, usando o pinacol comercialmente disponível adequado (Etapa 1) e reagentes de amina (Etapa 3).

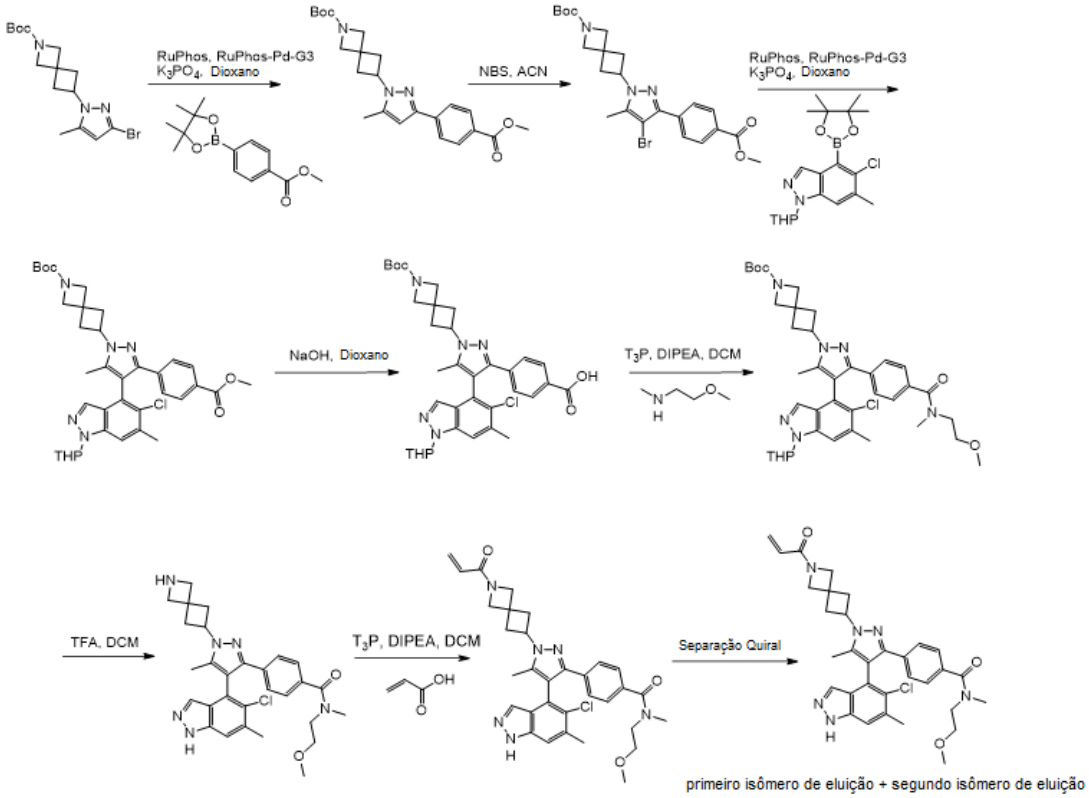
Tabela 3

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (nas etapas 1 e 3) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
63a/63b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-flúor-N-(2-metoxietil)benzamida	Usando o Método-3 com 2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 69/31): Exemplo 63a = 2º isômero de eluição, Exemplo 63b = 1º isômero de eluição	Exemplo 63a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,37 - 6,29 (m, 1H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 5,71 - 5,67 (m, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt = 0,91 min; MS m/z $[M+H]^+$: 591,2/593,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 69/31): Rt = 2,20 min, Exemplo 63b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 69/31): Rt = 1,74 min.

64a/64b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)picolinamida	Usando o Método-3a com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metila (Etapa 1) e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/IPA 72/28): Exemplo 64a = 2º isômero de eluição, Exemplo 64b = 1º isômero de eluição	Exemplo 64a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,38 - 6,30 (m, 1H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 5,71 - 5,67 (m, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,95 - 2,80 (m, 4H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$: 574,2/576,1; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 70/30): Rt = 2,90 min, Exemplo 64b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/IPA 70/30): Rt = 2,32 min.
65a/65b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida	Usando o Método-3 com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila (Etapa 1) e N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina e C-SFC-1 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 70/30); Exemplo 65a = 1º	Exemplo 65a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 6,38 - 6,30 (m, 1H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 5,71 - 5,67 (m, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H),

		isômero de eluição, Exemplo 65b = 2º isômero de eluição	4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,94 - 2,78 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (br s, 6H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$: 586,3/588,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 70/30): Rt = 2,48 min. Exemplo 65b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 70/30): Rt = 3,69 min.

Método-4: Esquema sintético



Exemplos 66a/66b: 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida

Etapa 1: 6-(3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0473] Uma solução de 6-(3-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C3, 1,51 g, 4,24 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila (1,33 g, 5,09 mmol), RuPhos (0,198 g, 0,42 mmol), RuPhos-Pd-G3 (0,355 g, 0,42 mmol) e fosfato de potássio (2 N, 6,36 mL, 12,7 mmol) em dioxano (20 mL) foi agitada a 80 °C por 15 min. Após resfriamento à RT, a mistura de reação foi adicionada a $NaHCO_3$ sat. aq., extraída com EtOAc e a fase orgânica lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,80 -4,72 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-6: Rt = 1,23 min; MS m/z $[M+H]^+$: 412,3.

Etapa 2: 6-(4-bromo-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0474] A uma solução de 6-(3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 1,76 g, 4,15 mmol) em CH_3CN (45 mL) foi adicionado NBS (0,724 g, 4,07 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para obter o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 5H), 2,74 - 2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-6: Rt = 1,31 min; MS m/z $[M+H]^+$: 490,1/492,1.

Etapa 3: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-

2-carboxilato de terc-butila

[0475] Uma solução de 6-(4-bromo-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 2, 1,00 g, 2,00 mmol), 5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Intermediário D1, 0,98 g, 2,60 mmol), RuPhos (0,093 g, 0,20 mmol), RuPhos-Pd-G3 (0,167 g, 0,20 mmol) e fosfato de potássio (2 N, 3,00 mL, 6,00 mmol) em dioxano (10 mL) foi agitada a 80 °C por 15 min. Após resfriamento à RT, a mistura de reação foi adicionada a $NaHCO_3$ sat. aq., extraída com EtOAc e a fase orgânica lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em THF (20 mL), SiliaMetS®Thiol (0,60 mmol, 0,84 g) foi adicionado e a mistura foi submetida a vórtice a 50 °C por 0,5 h em um rotavapor. A mistura foi filtrada, lavada com MeOH e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para gerar produto bruto que foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 60/40 dentro de 30 min) para gerar o composto titular como uma espuma incolor. UPLC-MS-6: Rt = 1,31 min; MS m/z $[M+H]^+$: 660,2/662,2.

Etapa 4: Ácido 4-(1-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico

[0476] Uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 3, 1,42 g, 1,99 mmol) e NaOH (2 N, 1,00 mL, 2,00 mmol) em dioxano (10 mL) foi agitada a 60 °C por 15 min. Mais NaOH (2 N, 1,00 mL, 2,00 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à RT de um dia para o outro, então, a mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 3 h. A mistura de reação foi liofilizada e o produto bruto usado na próxima etapa sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (br s, 1H), 7,64 - 7,60

(m, 2H), 7,47 (s, 0,5H), 7,45 (s, 0,5H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 5,85 - 5,80 (m, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,95 -3,87 (m, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 2,91 - 2,68 (m, 4H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 5H), 1,74 - 1,70 (m, 1H), 1,61 - 1,56 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-6: Rt = 1,23 min; MS m/z $[M+H]^+$: 646,2/648,2.

Etapa 5: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(4-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0477] A uma solução de ácido 4-(1-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico (Etapa 4, 250 mg, 0,31 mmol) e 2-metóxi-N-metiletan-1-amina (0,067 mL, 0,61 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado anidrido propilfosfônico (50% em EtOAc, 0,27 mL, 0,46 mmol). Então, DIPEA (0,27 mL, 1,53 mmol) foi adicionada e a mistura agitada à RT por 5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 0/100 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,51 (s, 0,5H), 7,49 (s, 0,5H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 5,86 - 5,81 (m, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,58 - 3,24 (m, 6H), 3,09 (br s, 1H), 2,93 - 2,74 (m, 7H), 2,03 - 1,96 (m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-11: Rt = 1,24 min; MS m/z $[M+H]^+$: 717,5/719,5.

Etapa 6: 4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida

[0478] A uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(4-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 5, 168 mg, 0,23 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado TFA (0,52 mL, 6,82

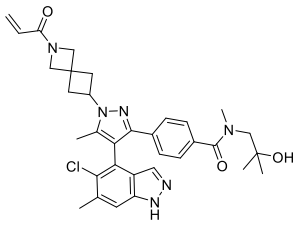
mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em dioxano e liofilizado para gerar o composto titular como um sal trifluoroacetato que foi usado na próxima reação sem purificação adicional. UPLC-MS-6: Rt = 0,73; MS m/z $[M+H]^+$: 533,3/535,3.

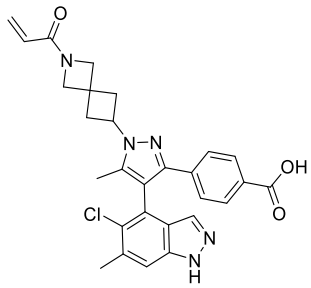
Etapa 7: 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida

[0479] A uma solução de 4-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida (0,23 mmol) e ácido acrílico (0,016 mL, 0,23 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado anidrido propilfosfônico (50% em EtOAc, 0,20 mL, 0,34 mmol). Então, DIPEA (0,198 mL, 1,13 mmol) foi adicionada e a mistura de reação agitada à RT por 1,25 h. A reação foi bruscamente arrefecida por adição de MeOH, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: DCM/MeOH 100/0 a 80/20 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-HPLC-11: fase móvel: n-heptano/IPA + NEt_3 a 0,1%: 55/45) para gerar o composto titular Exemplo 66a como o segundo pico de eluição: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,37 - 6,30 (m, 1H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 5,71 - 5,67 (m, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 5H), 3,09 (br s, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 6H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$: 587,3/589,3; C-HPLC-13 (fase móvel: n-heptano/[IPA + DEA a 0,1%]: 55/45): Rt = 10,39 min. O outro isômero Exemplo 66b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-HPLC-13 (fase móvel: n-heptano/[IPA + DEA a 0,1%]: 55/45): Rt = 6,83 min.

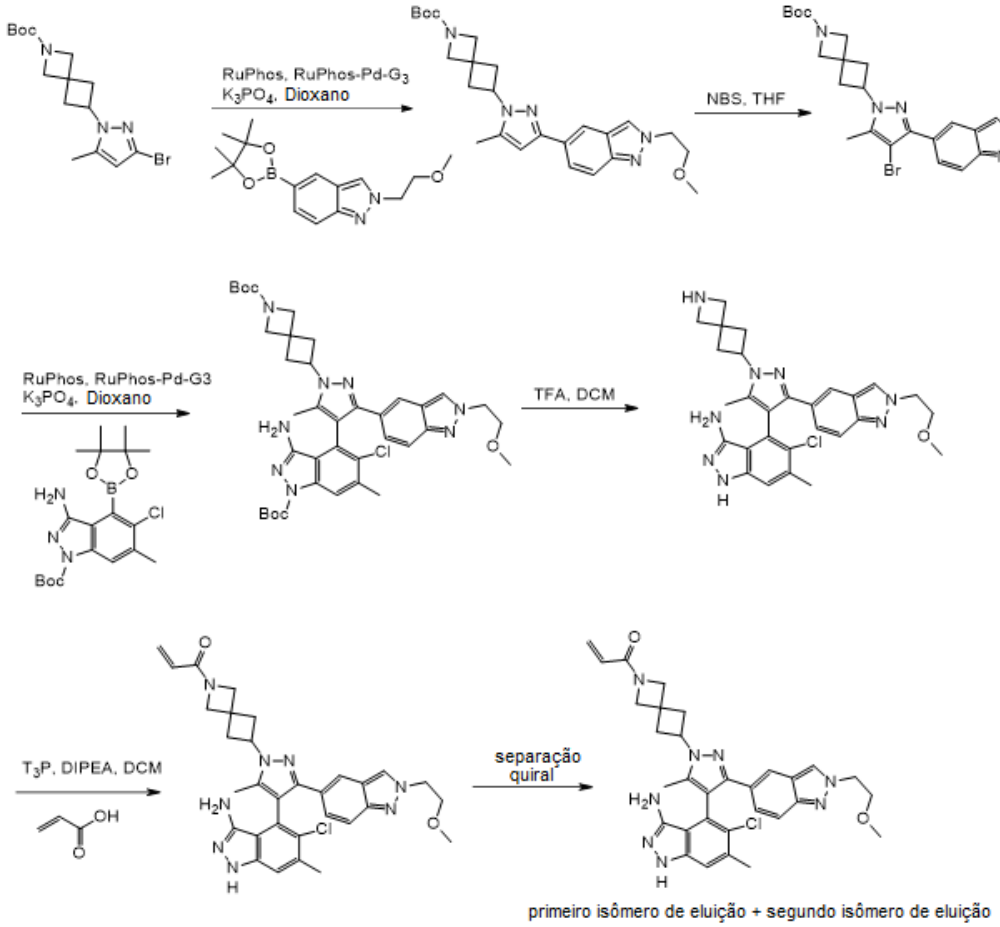
[0480] Os seguintes exemplos 67 a 68 na Tabela 4 abaixo foram preparados por analogia ao Método-4, usando a amina comercial adequada (adequada 5) ou prosseguindo com o ácido.

Tabela 4

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 5) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
67a/67b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida	Usando o Método-4 com 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol e C-HPLC-14 (fase móvel: n-heptano/[EtOH + NEt_3 a 0,1%] 60/40): Exemplo 67a = 1º isômero de eluição, Exemplo 67b = 2º isômero de eluição	Exemplo 67a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,37 - 6,30 (m, 1H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 5,71 - 5,66 (m, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,16 - 2,79 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 1,11 (s, 6H); UPLC-MS-3: Rt = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$: 601,3/603,3; C-HPLC-15 (fase móvel: n-heptano/[EtOH + DEA a 0,1%] 60/40): Rt = 5,48 min. Exemplo 67b: C-HPLC-15 (fase móvel: n-heptano/[EtOH +

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (na Etapa 5) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
			DEA a 0,1%] 60/40): Rt = 7,51 min.
68a/68b	 Ácido 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico	Usando o Método-4 e C-HPLC-14 (fase móvel: n-heptano/[EtOH + TFA a 0,05%] 60/40): Exemplo 68a = 1º isômero de eluição, Exemplo 68b = 2º isômero de eluição	Exemplo 68a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,38 - 6,30 (m, 1H), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 5,71 - 5,67 (m, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$: 516,1/518,1; C-HPLC-16 (fase móvel: n-heptano/EtOH/TFA 85/15/0,05): Rt = 32,79 min. Exemplo 68b: C-HPLC-16 (fase móvel: n-heptano/EtOH/TFA 85/15/0,05): Rt = 37,65 min.

Método-5: Esquema sintético



Exemplos 69a/69b: 1-(6-(4-(3-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1: 6-(3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0481] Uma solução de 6-(3-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C3, 1,65 g, 4,63 mmol), 2-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (Intermediário B22, 2,09 g, 6,95 mmol), RuPhos (0,22 g, 0,46 mmol), RuPhos-Pd-G3 (0,39 g, 0,46 mmol) e fosfato de potássio (2 N, 6,95 mL, 13,9 mmol) em dioxano (22 mL) foi agitada a 80 °C por 15 min. Após resfriamento à RT, a mistura de reação foi extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e

concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 50/50 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,57 (t, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,76 - 2,63 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt = 1,07 min; MS m/z [M+H]+: 452,3.

Etapa 2: 6-(4-bromo-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0482] A uma solução de 6-(3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 2,02 g, 4,20 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado NBS (0,73 g, 4,12 mmol) e a mistura de reação agitada à RT por 40 min. Mais NBS (75 mg, 0,42 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à RT por mais 10 min. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 20/80 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt = 1,14 min; MS m/z [M+H]+: 530,2/532,2.

Etapa 3: 3-amino-4-(1-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila

[0483] Uma solução de 6-(4-bromo-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 2, 0,77 g, 1,46 mmol), 3-amino-5-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário D6, 0,74 g, 1,82 mmol), RuPhos (0,085 g, 0,18 mmol), RuPhos-Pd-G3 (0,152 g, 0,18 mmol) e fosfato de potássio (2 N,

2,73 mL, 5,46 mmol) em dioxano (10 mL) foi agitada a 80 °C por 2,25 h. A mistura de reação foi extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com $NaHCO_3$ sat. aq. E salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em THF (20 mL), SiliaMetS®Thiol (0,65 mmol) foi adicionado e a mistura foi turbilhonada por 0,5 h a 50 °C. A mistura foi filtrada, a resina lavada com MeOH e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 0/100 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. UPLC-MS-5: Rt = 1,37 min; MS m/z $[M+H]^+$: 731,5/733,4.

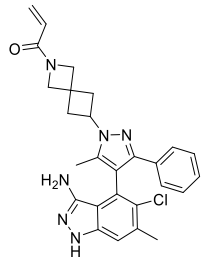
Etapa 4: 5-cloro-4-(3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol-3-amina

[0484] A uma solução de 3-amino-4-(1-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-cloro-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 181 mg, 0,25 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (0,38 mL, 4,95 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e seca sob alto vácuo de um dia para o outro para gerar o composto titular como um sal trifluoroacetato que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-5: Rt = 0,58 min; MS m/z $[M+H]^+$; 531,3/533,3.

Etapa 5: 1-(6-(4-(3-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0485] A uma solução de ácido acrílico (0,022 mL, 0,32 mmol) e anidrido propilfosfônico (50% em EtOAc, 0,19 mL, 0,32 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi adicionada DIPEA (0,21 mL, 1,22 mmol). Então, essa solução foi adicionada por gotejamento a uma solução de sal de ácido 5-cloro-4-(3-(2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol-3-amina

trifluoroacético (0,24 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL). A mistura de reação foi agitada à RT por 2,5 h. A RM foi bruscamente arrefecida com hidróxido de lítio (2 N, 0,61 mL, 1,22 mmol) agitada por 30 min, diluída com DCM, lavada com $NaHCO_3$ sat. aq., a fase orgânica seca (separador de fases) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: DCM/MeOH 100/0 a 90/10 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-5; fase móvel: CO_2/[MeOH + NEt_3 a 0,1%]: 60/40) para gerar o composto titular Exemplo 69a como o primeiro pico de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,44 - 7,43 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 6,36-6,28 (m, 1H), 6,13 - 6,08 (m, 1H), 5,70 -5,66 (m, 1H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,94 - 2,77 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); UPLC-MS-5: Rt = 0,83 min; MS m/z $[M+H]^+$: 585,4/587,4; C-SFC-6: (fase móvel: CO_2/[MeOH + NH_3 a 0,1%]: 60/40): Rt = 2,64 min. O outro isômero Exemplo 69b foi obtido como o segundo pico de eluição: C-SFC-6: (fase móvel: CO_2/[MeOH + NH_3 a 0,1%]: 60/40): Rt = 3,50 min.

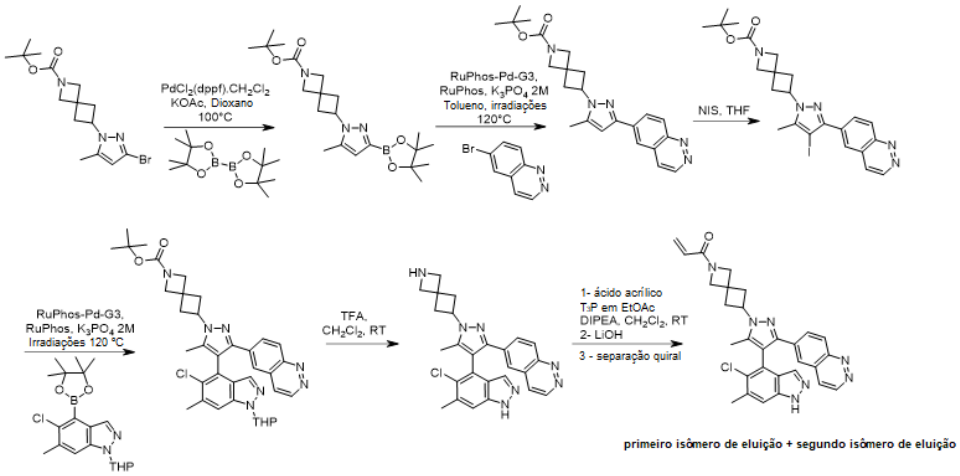


Exemplos 70a/70b: 1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0486] Os exemplos de título foram preparados com o uso de um método similar ao Método-5 começando a partir de ácido fenilborônico em vez de 2-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol na Etapa 1. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-5; fase móvel: CO_2/IPA: 50/50) para gerar o composto titular Exemplo 70a como o primeiro pico de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 6,36 - 6,28 (m, 1H), 6,13 - 6,07 (m, 1H), 5,70 - 5,65 (m, 1H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); UPLC-MS-9: Rt = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$: 487,3/489,3; C-SFC-6: (fase móvel: CO_2/IPA: 50/50): Rt = 1,80 min. O outro isômero Exemplo 70b foi obtido como o segundo pico de eluição: C-SFC-6: (fase móvel: CO_2/IPA: 50/50): Rt = 2,55 min.

Método-6: Esquema sintético



Exemplos 71a/71b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(cinolin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona ou 1-{6-[4-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(cinolin-6-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona

Etapa 1: 6-(5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila, ácido (1-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)borônico

[0487] Em um tubo ace, uma solução de 6-(3-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C3, 5 g, 14,0 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (5,35 g, 21,0 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (1,15 g, 1,40 mmol) e acetato de potássio (3,44 g, 35,1 mmol) em 1,4-dioxano (62,4 mL) foi agitada a 100

°C de um dia para o outro sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados para gerar o composto titular como um sólido escuro que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-3: Rt = 0,91 min; MS m/z $[M+H]^+$ 322,1

Etapa 2: 6-(3-(cinolin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0488] Em um frasco de micro-ondas 6-(5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 1,50 g, 1,86 mmol), 6-bromocinolina (0,53 g, 2,42 mmol), RuPhos-Pd-G3 (0,16 g, 0,19 mmol) e RuPhos (0,087 g, 0,19 mmol) foram dissolvidos em tolueno (16,3 mL) e fosfato de potássio (2 M, 2,79 mL, 5,58 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi colocada sob atmosfera de nitrogênio e aquecida a 120 °C sob irradiações de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com EtOAc (x3) e os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases) e concentrados. O resíduo bruto foi diluído em THF (6 mL), SiliaMetS®Thiol (0,8 mmol) foi adicionado e a mistura turbilhonada por 1 h a 40 °C. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 10%), as frações purificadas foram novamente purificadas por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em c-hexano de 0 a 100%) para gerar o composto titular como uma espuma acastanhada. UPLC-MS-3: Rt = 1,04 min; MS m/z $[M+H]^+$ 406,3

Etapa 3: 6-(3-(cinolin-6-il)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0489] A uma solução resfriada em gelo de 6-(3-(cinolin-6-il)-5-

metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 2, 672 mg, 1,66 mmol) em THF (17,4 mL) foi adicionado NIS (1,49 g, 6,63 mmol) e a mistura de reação foi agitada sob nitrogênio enquanto deixada atingir lentamente a RT. Após 19 h, NIS (746 mg, 3,31 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada novamente por 50 h. NIS (373 mg, 1,66 mmol) foi adicionado novamente e a mistura de reação foi adicionalmente agitada por 20 h. A mistura de reação foi vertida em uma solução de $Na_2S_2O_3$ a 10%, extraída com CH_2Cl_2 (x2) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, secos (separador de fases) e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 5%) para gerar o composto titular como uma espuma acastanhada. UPLC-MS-3: Rt = 1,12 min; MS m/z $[M+H]^+$ 532,2

Etapa 4: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(cinolin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0490] Em um tubo Ace foi colocado sob uma atmosfera de nitrogênio, 6-(3-(cinolin-6-il)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 3, 910 mg, 1,71 mmol), 5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Intermediário D1, 774 mg, 2,05 mmol), RuPhos (80 mg, 0,17 mmol), RuPhos-Pd-G3 (143 mg, 0,17 mmol) em dioxano (15 mL). K_3PO_4 (1,5 M, 3,42 mL, 5,14 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases) e concentrados. O resíduo bruto foi diluído em THF (15 mL), SiliaMetS®Thiol (0,73 mmol) foi adicionado e a mistura turbilhonada por 1 h a 40 °C. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc

em c-hexano de 0 a 100%) para gerar o composto titular como espuma amarelo pálido. UPLC-MS-3: Rt = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$; 654,3/656,3.

Etapa 5: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)cinolina

[0491] A uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(cinolin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 4, 806 mg, 1,21 mmol) em CH_2Cl_2 (9 mL) foi adicionado TFA (2,79 mL, 36,2 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 16 h. A mistura de reação foi concentrada para gerar o composto titular como um sal trifluoroacetato que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-3: Rt = 0,69 min; MS m/z $[M+H]^+$; 470,2/472,2.

Etapa 6: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(cinolin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0492] Uma mistura de ácido acrílico (0,11 mL, 1,61 mmol), anidrido propilfosfônico (50% em EtOAc, 0,95 mL, 1,61 mmol) e DIPEA (2,81 mL, 16,1 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi agitada à RT por 15 min. Essa solução foi adicionada a uma solução de trifluoroacetato de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)cinolina (Etapa 5, 1,07 mmol) em CH_2Cl_2 (7,5 mL) e a mistura de reação foi agitada à RT por 30 min. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com CH_2Cl_2 (2x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 10%) para gerar uma mistura do composto esperado e um produto secundário resultante da adição da acrilamida no indazol. A mistura foi diluída em THF (15 mL) e LiOH (2 M, 5,35 mL, 10,7 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada à RT por 30 min e foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, então, foi

extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases) e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 10%) para gerar o composto titular. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-1; fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,1%]: 75/25) para gerar o composto titular Exemplo 71a como o segundo pico de eluição (pó branco): RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,99-2,80 (m, 4H), 2,08 (s, 3H); UPLC-MS-4: Rt = 3,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 524,3/526,3; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,1%]: 70/30): Rt = 2,29 min. O outro isômero Exemplo 71b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[EtOH + Et_3N a 0,1%]: 70/30): Rt = 1,91 min.

[0493] Método-6a: similar ao Método-6, exceto pelo fato de que na Etapa 2 dioxano foi usado em vez de tolueno.

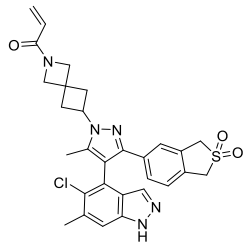
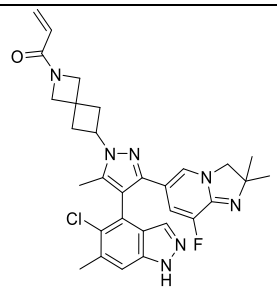
[0494] Método-6b: similar ao Método-6, exceto pelo fato de que na Etapa 3 NBS (1,1 eq.) em acetonitrila foi usado em vez de NIS em THF para preparar o 4-bromo-pirazol correspondente.

[0495] Método-6c: similar ao Método-6, exceto pelo fato de que a Etapa 5 foi realizada com o uso de H_2SO_4 em dioxano conforme descrito no Método-1a Etapa 2.

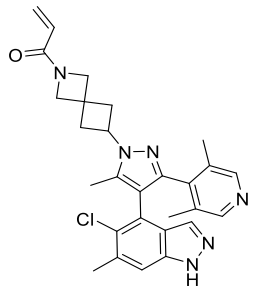
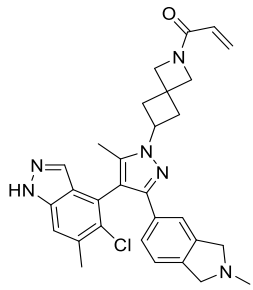
[0496] Método-6d: similar ao Método-6, exceto pelo fato de que a Etapa 6 foi realizada com o uso de $NaHCO_3$, cloreto de acriloíla, H_2O e THF conforme descrito no Método-1b Etapa 3.

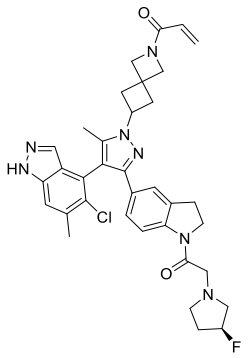
[0497] Os seguintes exemplos 72 a 77 na Tabela 5 abaixo foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método-6 de intermediários (na Etapa 2) descritos na seção de síntese de intermediários ou comercialmente disponíveis.

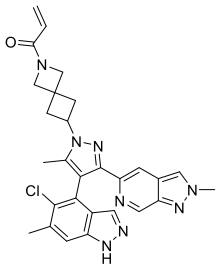
Tabela 5

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
72a/72b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2,2-dioxido-1,3-di-hidrobenzo[c]thiophen-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-6a,b,c,d de [351005-12-4] (Etapa 2) e C-HPLC-2 (fase móvel: n-heptano/MTBE/MeOH/Et_3N 60:20:20:0,05); Exemplo 72a = 1º isômero de eluição, Exemplo 72b = 2º isômero de eluição	Exemplo 72a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,74 - 2,93 (m, 4H), 2,48 (m, 3H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-6: Rt = 0,86 min, MS m/z $[M+H]^+$: 562,1/564,1; C-HPLC-7 (fase móvel: n-heptano/MTBE/MeOH/DEA 60:20:20:0,05): Rt = 20,58 min, Exemplo 72b: C-HPLC-7 (fase móvel: n-heptano/MTBE/MeOH/DEA 60:20:20:0,05): Rt = 22,97 min.
73a/73b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(8-flúor-2,2-dimetil-2,3-di-hidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-	Usando o Método-6a,d de Intermediário A9 (Etapa 2) e C-HPLC-1 (50:50:0,05 n-heptano/EtOH/Et_3N): Exemplo 73a = 2º isômero de eluição, Exemplo 73b = 1º isômero de eluição	Exemplo 73a: RMN de 1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,14 (m, 3H), 1,12 (m, 3H); UPLC-MS-7: Rt = 0,69

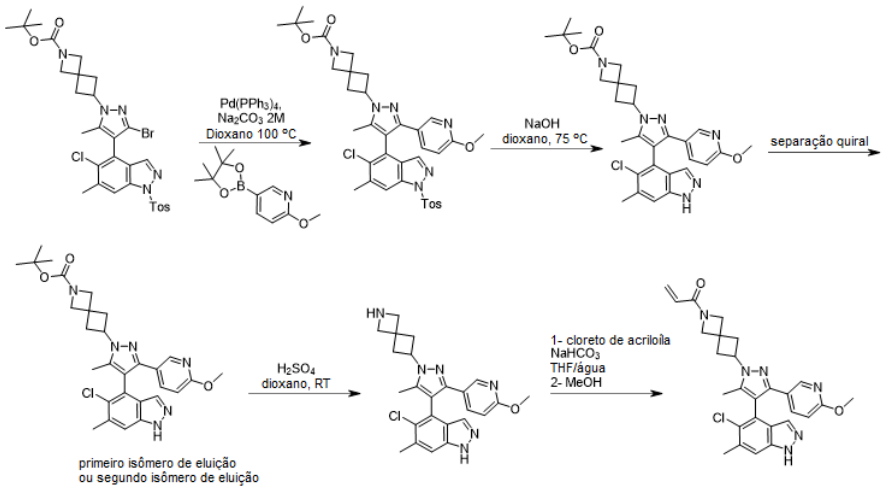
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
	azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona		min, MS m/z $[M+H]^+$: 560,2/562,2; C-HPLC-4 (fase móvel: n-heptano/EtOH/DEA: 50:50:0,05): Rt = 9,20 min. Exemplo 73b: C-HPLC-4 (fase móvel: n-heptano/EtOH/DEA: 50:50:0,05): Rt = 6,60 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
74a/74b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-6b,d de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina (Etapa 2) e C-SFC-4 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 75/25): Exemplo 74a = 2º isômero de eluição, Exemplo 74b = 1º isômero de eluição	Exemplo 74a: RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,36 - 6,27 (m, 1H), 6,14 - 6,07 (m, 1H), 5,70 - 5,65 (m, 1H), 5,01 - 4 ,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99 - 1,96 (m, 6H); UPLC-MS-3: Rt = 0,80 min, MS m/z $[M+H]^+$: 501,2/503,2; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 75/25): Rt = 3,85 min. Exemplo 74b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + NEt_3 a 0,1%] 75/25): Rt = 3,43 min.
75a/75b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-methylisoindolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-6a,b,d de Intermediário A10 e C-HPLC-19 (fase móvel: heptano/(1:1 EtOH/MeOH)/Et_3N 80:20:0,1): Exemplo 75a = 2º isômero de eluição, Exemplo 75b = 1º isômero de eluição	Exemplo 75a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,61 - 3,72 (m, 4H), 2,72 - 2,94 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-12: Rt = 3,04 min. MS m/z $[M+H]^+$: 527,2/529,2; C-

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
			HPLC-9 (fase móvel: heptano/(1:1 EtOH/MeOH)/DEA 80:20:0,1): Rt = 5,88 min. Exemplo 75b: C-HPLC-9 (fase móvel: heptano/(1:1 EtOH/MeOH)/DEA 80:20:0,1): Rt = 3,52 min.
76a/76b	 (S)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)acetil)indolin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-6a,b,d de Intermediário A11 e C-SFC-2 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 60/40): Exemplo 76a = 2º isômero de eluição, Exemplo 76b = 1º isômero de eluição	Exemplo 76a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 2,94 - 3,09 (m, 2H), 2,82 - 2,93 (m, 4H), 2,72-2,82 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,87 (m, 1H); UPLC-MS-13: Rt = 3,20 min. MS m/z $[M+H]^+$: 642,2/644,1; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 60/40): Rt = 2,23 min. Exemplo 76b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 60/40): Rt = 1,39 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
77	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-6a,b,d e 5-bromo-2-metil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina (Etapa 2) e cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 10% de MeOH).	Exemplo 77: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 - 8,33 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 6,39 - 6,28 (m, 1H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,05 (br. s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,76 min. MS m/z $[M+H]^+$: 527,2/529,3.

Método-7: Esquema sintético



Exemplo 78a: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de

terc-butila

[0498] Em um frasco de micro-ondas de 20 mL, foi colocado sob uma atmosfera de argônio, 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C6, 350 mg, 0,51 mmol), éster de pinacol de ácido 2-metoxipiridina-5-borônico (373 mg, 1,54 mmol) e Na_2CO_3 (2 M, 0,80 mL, 1,60 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL), $Pd(PPh_3)_4$ (59,3 mg, 0,05 mmol) foi adicionado. O frasco foi vedado e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 3,5 h. éster de pinacol de ácido 2-metoxipiridina-5-borônico (181 mg, 0,77 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (59,3 mg, 0,05 mmol) foram adicionados novamente e a RM adicionalmente agitada a 100 °C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água, extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases) e concentrados. O resíduo bruto foi diluído em THF, SiliaMetS®Thiol (0,91 mmol) foi adicionado e a mistura turbilhonada por 1 h a 40 °C. A mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em heptano de 0 a 60%) para gerar o composto titular como espuma branca. UPLC-MS-1: Rt = 1,51 min; MS m/z $[M+H]^+$: 703,2/705,2.

Etapa 2: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0499] A uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 295 mg, 0,37 mmol) em 1,4-dioxano (3,5 mL) foi adicionado NaOH (0,99 mL, 1,99 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 75 °C por 1,5 h. A RM foi vertida em água e extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (separador de fases) e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase

normal (eluente: (MeOH/CH_2Cl_2 (1/9)) em CH_2Cl_2 de 0 a 100%) para gerar o composto titular como sólido branco. Os isômeros foram separados por HPLC quiral (C-SFC-7; fase móvel: CO_2/IPA 73/27) para gerar primeiro isômero de eluição 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (pó branco); C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/IPA 73/27): Rt = 2,21 min e segundo isômero de eluição 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/IPA 73/27): Rt = 3,21 min. UPLC-MS-1: Rt = 1,27 min; MS m/z $[M+H]^+$; 549,2/551,2.

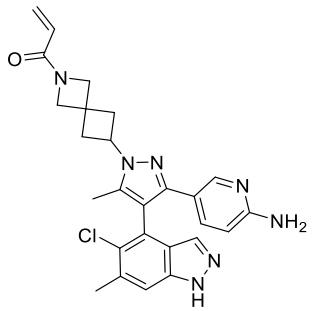
Etapa 3: 5-cloro-4-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol

[0500] Uma solução de segundo isômero de eluição 6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 2, 68 mg, 0,12 mmol) e H_2SO_4 (0,03 mL, 0,60 mmol) em dioxano (2,5 mL) foi agitado à RT de um dia para o outro. A RM foi diluída com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (separador de fases) e evaporados para gerar o composto titular como uma espuma branca que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-7: Rt = 0,71 min; MS m/z $[M+H]^+$; 449,1/451,1.

Etapa 4: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0501] A uma solução resfriada com gelo de 5-cloro-4-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol (Etapa 3, 59 mg, 0,12 mmol) em THF (4,00 mL) e água (1,00 mL) foram adicionados a 0 °C sob uma atmosfera de argônio $NaHCO_3$ (30,5 mg, 0,36 mmol) e cloreto de acriloíla (0,015 mL, 0,18

mmol). A mistura de reação foi agitada a 0-5 °C por 1,5 h. Após a conclusão da reação, MeOH (1 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 h à RT. A RM foi diluída com EtOAc, uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi extraída com EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases) e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: (MeOH/CH_2Cl_2 (1/4)) em CH_2Cl_2 de 0 a 30%) para gerar o título Exemplo 78a como um sólido branco: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,2 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91 - 2,75 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). UPLC-MS-14: Rt = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$; 503,1/505,1.



Exemplo 79a: 1-(6-(3-(6-aminopiridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

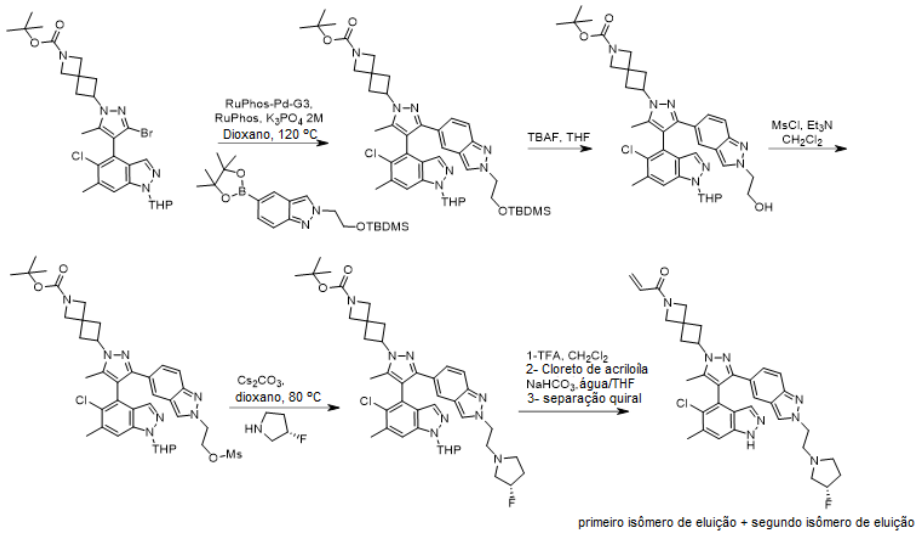
[0502] O exemplo de título foi preparado usando o método similar ao Método-7 Etapas 3 e 4 de primeiro isômero de eluição 6-(3-(6-aminopiridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (preparado conforme descrito abaixo). RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,85 (br, s, 2H), 5,68 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,75 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-14: Rt = 0,67

min; MS m/z $[M+H]^+$; 488,1/490,1.

6-(3-(6-aminopiridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0503] O composto titular foi preparado com o uso de um método similar ao Método-7 Etapas 1 e 2 de éster de pinacol de ácido (2-aminopiridin-5-il)borônico [CAS 827614-64-2] e 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C6). Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-4; fase móvel: CO_2/[IPA + NH_3 a 0,1%]: 70/30) para gerar primeiro isômero de eluição 6-(3-(6-aminopiridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA+NH_3 a 0,1%]: 70/30): Rt = 2,04 min; UPLC-MS-1: Rt = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$; 534,2/536,2. O outro isômero foi obtido como o segundo pico de eluição: C-SFC-3 (fase móvel: fase móvel: CO_2/[IPA+0,1%NH_3] 70/30): Rt = 2,83 min.

<u>Método-8:</u> Esquema Sintético



Exemplos 80a/80b: (*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

<u>Etapa 1:</u> 6-(3-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-2H-indazol-5-il)-4-(5-

cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0504] 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C1, 1,50 g, 2,48 mmol), 2-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (Intermediário B19, 1,20 g, 2,99 mmol) e K_3PO_4 (1,58 g, 7,44 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (20 mL) e H_2O (10 mL). A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 por 10 min. Ruphos (0,17 g, 0,37 mmol) e Ruphos-Pd-G_3 (0,10 g, 0,12 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 1 h. Após a conclusão da reação, a RM foi bruscamente arrefecida com água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo para gerar o resíduo bruto que foi purificado por cromatografia em alumina neutra (eluente: EtOAc a 0-20 % em Hexano) para obter o produto desejado. LCMS-1: Rt: 2,62, 2,65 min; MS m/z $[M+H]^+$: 800,8 /802,8.

Etapa 2: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0505] 6-(3-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-2H-indazol-5-il)-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 1,50 g, 1,87 mmol) foi dissolvido em THF (12 mL) e resfriado a 0 ºC sob atmosfera de nitrogênio. TBAF (1,0 M em THF, 1,87 mL, 1,87 mmol) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação foi agitada à RT por 10 min. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo para produzir um produto bruto que foi usado

na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-1: Tr: 1,93, 1,98 min; MS m/z $[M+H]^+$: 686,6/688,6.

Etapa 3: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(mesitilóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0506] A uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (1,40 g, 2,04 mmol) e trietilamina (Etapa 2, 1,22 mL, 8,16 mmol) em CH_2Cl_2 (15,5 mL) a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado cloreto de mesila (0,24 mL, 3,06 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 30 min. Após a conclusão da reação, a RM foi bruscamente arrefecida com água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por trituração em pentano e éter dietílico para obter o produto desejado. LCMS-1: Tr: 2,04, 2,09 min; MS m/z $[M+H]^+$: 764,5/766,5.

Etapa 4: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0507] Uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(mesitilóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 3, 0,75 g, 0,98 mmol), (*S*)-3-fluoropirrolidina.HCl (0,31 g, 2,45 mmol) e Cs_2CO_3 (1,44 g, 4,41 mmol) em 1, 4-dioxano (9 mL) foi agitada a 80 °C de um dia para o outro. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída com água extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH a 4% em CH_2Cl_2) para

obter o produto desejado. LCMS-1: Rt: 1,77, 1,80 min; MS m/z $[M+H]^+$: 757,7/759,7.

Etapa 5: (*S*)-5-cloro-4-(3-(2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol

[0508] A uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 4, 0,48 g, 0,63 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C foi adicionado TFA (5 mL) e a mistura de reação foi agitada à RT por 2 h. A RM foi concentrada sob vácuo para produzir um resíduo bruto que foi purificado por cromatografia de fase reversa em sílica-gel C18 (15 mícrons) (eluente: CH_3CN a 0-53% em H_2O contendo NH_3 a 0,025%) para obter o produto desejado. LCMS-1: Rt: 1,28 min; MS m/z $[M+H]^+$: 573,5/575,5.

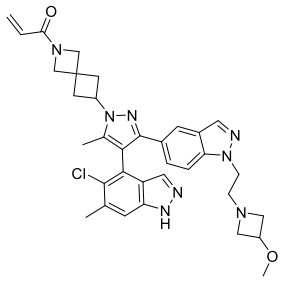
Etapa 6: (*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

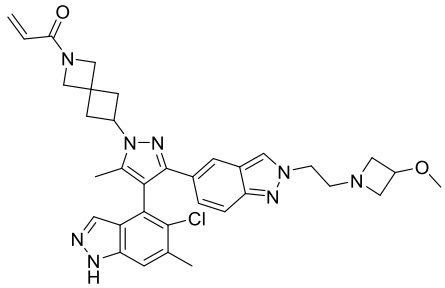
[0509] A uma solução de (*S*)-5-cloro-4-(3-(2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol (Etapa 5, 0,25 g, 0,44 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado $NaHCO_3$ (0,33 g, 3,93 mmol) em solução em H_2O (3 mL) seguido por cloreto de acrolila (0,05 g, 0,52 mmol) como uma solução em THF (1 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 10 min, então, foi vertida em água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto que foi purificado por cromatografia de fase reversa em sílica-gel C18 (15 mícrons) (eluente: CH_3CN a 0-53% em H_2O contendo NH_3 a 0,1%) para gerar o composto titular. Os isômeros

foram separados por SFC quiral (C-SFC-17; fase móvel: CO_2/MeOH/CH_3CN 65:18:7; UV: 242 nM) para gerar o composto titular Exemplo 80a como o segundo pico de eluição: RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 6,38 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,18 - 5,03 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 4H), 2,89 -2,67 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H); LCMS-1: Rt: 1,49 min; MS m/z $[M+H]^{+:}$ 627,6/629,6; C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/MeOH 60/40; UV: 242 nM): Rt: 14,37 min. O outro isômero Exemplo 80b foi obtido como a primeira eluição: C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/MeOH 60/40): UV: 242 nM): Rt: 7,31 min.

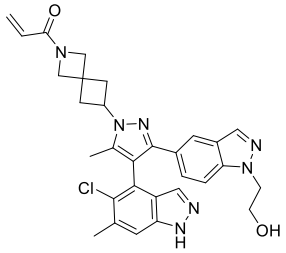
[0510] Os seguintes exemplos 81 a 82 na Tabela 6 abaixo foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método-6 de intermediários (na Etapa 1) descritos na seção de síntese de intermediários ou comercialmente disponíveis.

Tabela 6

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários (Etapa 1) e condições de separação quiral usadas e ordem de eluição	Dados de caracterização
81a/81b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-8 de cloridrato de 3-metoxiazetidina (Etapa 4) e C-HPLC-23: (fase móvel: Hexano/IPA/CH_3CN 60/20/20; taxa de fluxo: 20 mL/min; UV: 242 nM); Exemplo 81a = 2º isômero de eluição, Exemplo 81b = 1º isômero de eluição	Exemplo 81a: RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 6,38 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,08 (m,

			2H), 2,99 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS-1: Rt = 1,42 min; MS m/z $[M+H]^+$: 625,4/627,4; C-HPLC-24 (fase móvel: gradiente [Hexano + Et_2NH a 0,1%]/IPA/CH_3CN), Rt = 12,1 min, Exemplo 81b: C-HPLC-24 (fase móvel: gradiente [Hexano + Et_2NH a 0,1%]/IPA/CH_3CN), Rt = 10,7 min.
82a/82b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-8 de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Intermediário B20) (Etapa 1) e cloridrato de 3-metoxiazetidina (Etapa 4) e C-HPLC-23: (fase móvel: Hexano/IPA/CH_3CN 60/20/20; taxa de fluxo: 20 mL/min; UV: 242 nM); Exemplo 82a = 2º isômero de eluição, Exemplo 82b = 1º isômero de eluição	Exemplo 82a: RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 5H), 6,42 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS-4: Rt = 2,60 min, MS m/z $[M+H]^+$ 625,3/627,3; C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/[MeOH-ACN + Et_2NH a

			0,1%] 60/20/20, UV: 242 nM): Rt = 7,69 min; Exemplo 82b: C-SFC-18 (fase móvel: CO_2/[MeOH-ACN + Et_2NH a 0,1%] 60/20/20, UV: 242 nM): Rt = 5,44 min.



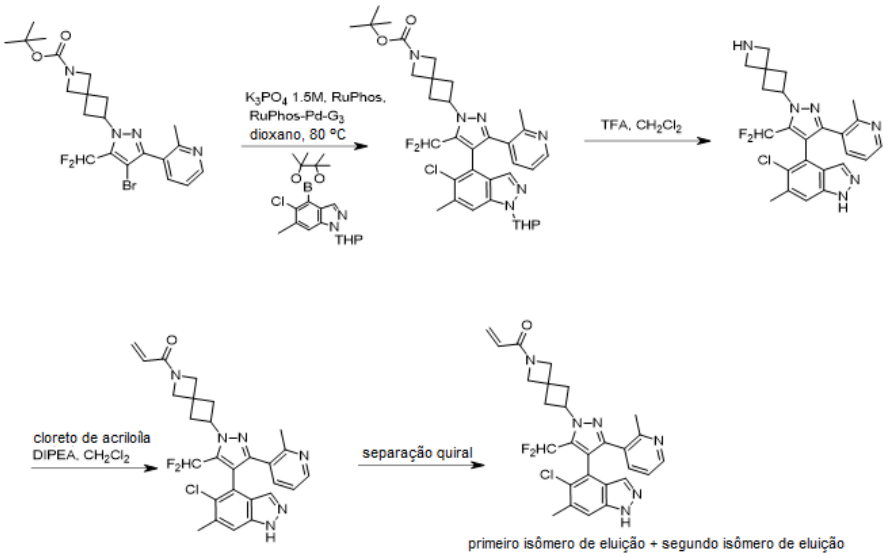
Exemplos 83a/83b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0511] Os exemplos de título foram preparados com o uso do método similar ao Método-8 Etapas 4 e 5 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0512] (Intermediário preparado na Etapa 2 Método-8). Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-2; fase móvel: CO_2/IPA: 72/28) para gerar o composto titular Exemplo 83a como o segundo pico de eluição: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); LCMS-5: Rt = 19,3 min; MS m/z $[M+H]^+$: 556,2/558,2; C-SFC-18 (fase móvel: MeOH, UV: 242 nM): Rt = 7,52 min. O outro isômero Exemplo 83b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-18 (fase móvel: fase

móvel: MeOH; UV: 242 nM): Rt = 6,85 min.

Método-9: Esquema sintético



Exemplos 84a/84b: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-(difluorometil)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1: 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-(difluorometil)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0513] A uma solução de 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C9, 135 mg, 0,25 mmol) em dioxano (2 mL) foram adicionados 5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Intermediário D1, 125 mg, 0,33 mmol), RuPhos (17,8 mg, 0,04 mmol), RuPhos-Pd-G3 (31,9 mg, 0,04 mmol) e K_3PO_4 (1,5 M, 0,51 mL, 0,77 mmol). O frasco foi lavado com argônio vedado e aquecido a 80 °C por 1 h. A RM foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e filtrados. SiliaMetS®Thiol (0,16 mmol) foi adicionado e a mistura turbilhonada por 1 h a 40 °C, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: tBME em

c-hexano de 1 a 100%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,40 min; MS m/z $[M+H]^+$: 653,7/655,7.

Etapa 2: Trifluoroactetato de 5-cloro-4-(5-(difluorometil)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol

[0514] A uma solução de 6-(4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-(difluorometil)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 119 mg, 0,18 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado a 0 °C TFA (0,35 mL, 4,55 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT até a conclusão. Voláteis foram removidos por evaporação para gerar o composto titular como um sal trifluoroacetato que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-1: Rt = 0,63 min; MS m/z $[M+H]^+$: 469,5/471,5.

Etapa 3: 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-(difluorometil)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0515] A uma solução de sal trifluoroacetato de 5-cloro-4-(5-(difluorometil)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-4-il)-6-metil-1H-indazol (Etapa 2, 0,18 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) a 0 °C sob atmosfera de argônio foram adicionados DIPEA (0,47 mL, 2,69 mmol) e cloreto de acriloíla (0,022 mL, 0,27 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1,5 h. MeOH (10 mL) foi adicionado e a RM foi agitada por 15 min enquanto deixada atingir RT. A RM foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com CH_2Cl_2 (2x). Os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH/ CH_2Cl_2 (10/90)) para gerar o composto titular. Os isômeros foram separados por SFC quiral (C-SFC-7; fase móvel: CO_2/IPA 63/37) para gerar o composto titular Exemplo 84a como o segundo pico de eluição (pó branco): RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-

d_6) δ 13,1 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,04 - 6,86 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H); UPLC-MS-1: Rt = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$: 523,3/525,3; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/IPA 63/37): Rt = 2,66 min. O outro isômero Exemplo 84b foi obtido como o primeiro pico de eluição: C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/IPA 63/37): Rt = 1,61 min.

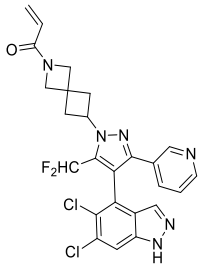
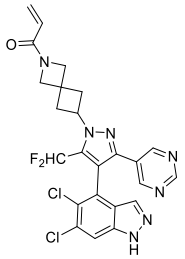
[0516] Método-9a: similar ao Método-9, exceto pelo fato de que a Etapa 2 foi realizada com o uso de H_2SO_4 em dioxano conforme descrito no Método-1a Etapa 2.

[0517] Método-9b: similar ao Método-9, exceto pelo fato de que a Etapa 3 foi realizada com o uso de cloreto de acriloíla e $NaHCO_3$ seguido por um tratamento com LiOH, conforme descrito no Método-1b Etapa 3.

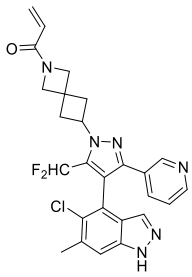
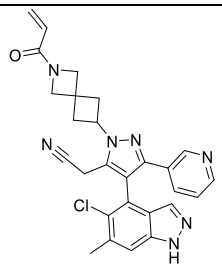
[0518] Método-9c: similar ao Método-9, exceto pelo fato de que a Etapa 3 foi realizada com o uso de ácido acrílico, DIPEA e HATU em DMF.

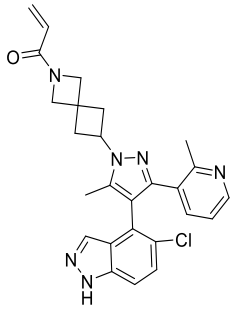
[0519] Os seguintes exemplos 85 a 93 na Tabela 7 abaixo foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método-9 de intermediários (na Etapa 1) descritos na seção de síntese de intermediários ou comercialmente disponíveis.

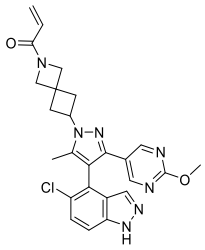
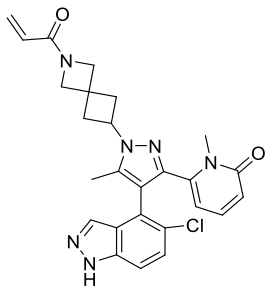
Tabela 7

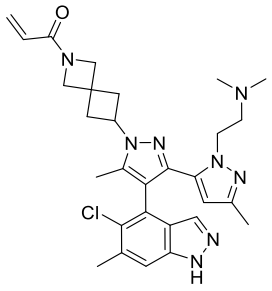
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
85a/85b	 1-(6-(4-(5,6-dicloro-1H-indazol-4-il)-5-(difluorometil)-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-9 de Intermediário C11 e Intermediário D3 (Etapa 1) e C-HPLC-8 (fase móvel: n-heptano/IPA/Et_3N 80:20:0,05); Exemplo 85a = 1º isômero de eluição, Exemplo 85b = 2º isômero de eluição	Exemplo 85a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,54 (br s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,81 - 3,02 (m, 4H); UPLC-MS-7: Rt = 0,98 min. MS m/z $[M+H]^+$: 529,1/ 531,1/ 533,2; C-HPLC-9 (fase móvel n-heptano/IPA/DEA 80:20:0,05): Rt = 4,72 min. Exemplo 85b: C-HPLC-9 (fase móvel: n-heptano/IPA/DEA 80:20:0,05): Rt = 5,74 min.
86a/86b	 1-(6-(4-(5,6-dicloro-1H-indazol-4-il)-5-(difluorometil)-3-	Usando o Método-9 de Intermediário C10 e Intermediário D3 (Etapa 1) e C-SFC-5 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Exemplo 86a = 1º isômero de eluição, Exemplo 86b = 2º isômero de eluição	Exemplo 86a: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,57 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,39 (s, 1H),

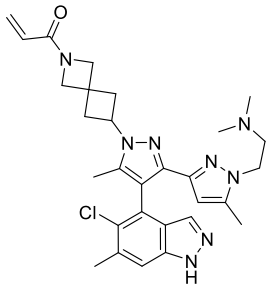
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
	(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona		4,35 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,81 - 3,04 (m, 4H); UPLC-MS-1: Rt = 0,94 min. MS m/z $[M+H]^+$: 530,2/532,3; C-SFC-6 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 1,67 min, Exemplo 86b: C-SFC-6 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 2,24 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
87a/87b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-9a,b de Intermediário C11 e Intermediário D1 (Etapa 1) e C-SFC-5 (fase móvel: IPA/CO_2 30:70); Exemplo 87a = 1º isômero de eluição, Exemplo 87b = 2º isômero de eluição	Exemplo 87a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 2H) 2,89 – 2,83 (m, 2H), 2,48 (m, 3H); UPLC-MS-6: Rt = 1,00 min, MS m/z $[M+H]^+$ 509,1/511,1; C-SFC-6 (fase móvel: IPA/CO_2 30:70): Rt = 3,21 min, Exemplo 87a: C-HPLC-6 (fase móvel: IPA/CO_2 30:70): Rt = 3,77 min.
88	 2-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(piridin-3-	Usando o Método-9a,c de Intermediário C12 e Intermediário D1 (Etapa 1)	Exemplo 88: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11 (s, 1H),

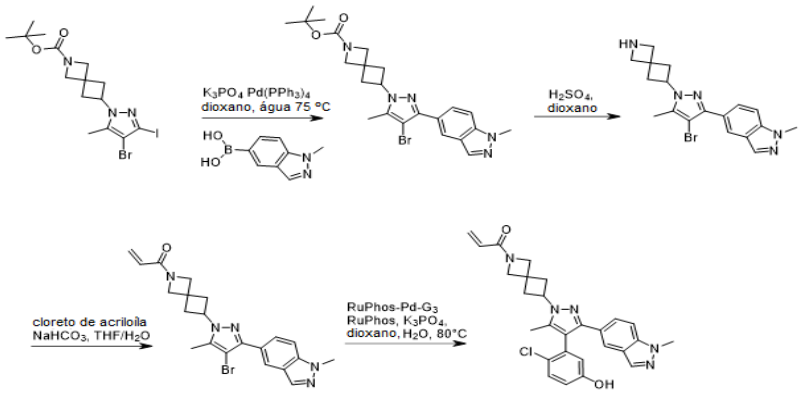
Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
	il)-1H-pirazol-5-il)acetonitrila		4,06 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 4H); UPLC-MS-7: Rt = 0,76 min. MS m/z $[M+H]^+$: 498,3/500,3.
89a/89b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-9 de Intermediário C13 e Intermediário D4 (Etapa 1) e C-HPLC-23 (fase móvel: Hexano/IPA/MeOH 75/12,5/12,5; taxa de fluxo: 18 mL/min; UV: 296 nM): Exemplo 89a = 1º isômero de eluição, Exemplo 89b = 2º isômero de eluição	Exemplo 89a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,67 (m 1H), 4,95 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS-1: Rt = 1,38 min. MS m/z $[M+H]^+$: 473,7/475,7; C-HPLC-29 (fase móvel: [Hexano + NH_3 a 0,1%]/IPA/MeOH 35/32,5/32,5), Rt = 5,78 min, Exemplo 89b: C-HPLC-29 (fase móvel: [Hexano + NH_3 a 0,1%]/IPA/MeOH 35/32,5/32,5), Rt = 6,99 min.

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
90a/90b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-9 de Intermediário C14 e Intermediário D4 (Etapa 1) e C-SFC-4 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Exemplo 90a = 1º isômero de eluição, Exemplo 90b = 2º isômero de eluição	Exemplo 90a: RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (br s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,77 - 2,93 (m, 4H), 2,07 (s, 3H). UPLC-MS-1: Rt = 0,87 min, MS m/z $[M+H]^+$ 490,5/492,5; C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 1,23 min. Exemplo 90b: C-SFC-3 (fase móvel: IPA/CO_2 35:65): Rt = 2,18 min.
91a/91b	 6-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	Usando o Método-9 de Intermediário C15 e Intermediário D4 e C-HPLC-28 (fase móvel: Hexano/IPA/ACN 75/17,5/7,5; UV: 306 nM); Exemplo 91a = 1º isômero de eluição, Exemplo 91b = 2º isômero de eluição	Exemplo 91a: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 4H), 2,12 (s, 3H); LCMS-1:

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
			Rt = 1,425 min, MS m/z $[M+H]^+$ 489,7/491,7; C-HPLC-29 (fase móvel: gradiente de Hexano/IPA-ACN; UV: 306 nM): Rt = 16,58 min, Exemplo 91b: C-HPLC-29 (fase móvel: gradiente de Hexano/IPA-ACN; UV: 306 nM): Rt = 17,65 min.
92a/92b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-2'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método-9 de 6-(4-bromo-2'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C16) e Intermediário D1 (Etapa 1) e C-SFC-4 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 60/40): Exemplo 92a = 2º isômero de eluição, Exemplo 92b = 1º isômero de eluição	Exemplo 92a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 4H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,78 min, MS m/z $[M+H]^+$ 547,4/549,4; C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA

Exemplo	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
			+ Et_3N a 0,1%] 60/40): Rt = 2,13 min, Exemplo 92b: C-SFC-3 (fase móvel: CO_2/[IPA + Et_3N a 0,1%] 60/40): Rt = 0,85 min.
93a/93b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-1'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	Usando o Método de 6-(4-bromo-1'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C17) (Etapa 1) e C-SFC-7 (fase móvel: CO_2/[MeOH + Et_3N a 0,1%] 45/55): Exemplo 93a = 1º isômero de eluição, Exemplo 93b = 2º isômero de eluição	Exemplo 93a: RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,75 min, MS m/z $[M+H]^+$ 547,4/549,4; C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/[MeOH + Et_3N a 0,1%] 45/55): Rt = 1,13 min, Exemplo 93b: C-SFC-8 (fase móvel: CO_2/[MeOH + Et_3N a 0,1%] 45/55): Rt = 2,70 min.

Método 10: Esquema sintético



Exemplo 94: 1-(6-(4-(2-cloro-5-hidroxifenil)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1: 6-(4-bromo-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0520] A uma suspensão de (Intermediário C7, 3,00 g, 6,22 mmol), ácido (1-metil-1H-indazol-5-il)borônico (1,09 g, 6,22 mmol), K_3PO_4 (3,96 g, 18,7 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) e água (5,00 mL), desgaseificada com argônio foram adicionados tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,72 g, 0,62 mmol) e K_3PO_4 (3,96 g, 18,7 mmol). A mistura de reação foi agitada a 75 °C por 8 h. A RM foi bruscamente arrefecida por adição de solução sat. aq. de $NaHCO_3$. EtOAc foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano de 0 a 30%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 1,20 min; MS m/z $[M+H]^+$: 486,1/488,1.

Etapa 2: 5-(4-bromo-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1H-indazol

[0521] A uma solução agitada de 6-(4-bromo-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 460 mg, 0,95 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionado H_2SO_4 (0,15 mL, 2,84 mmol) e a solução foi agitada à RT

por 8 h. A RM foi bruscamente arrefecida por adição de solução sat. aq. de $NaHCO_3$. A mistura foi extraída com DCM (x2) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados até secar. UPLC-MS-3: Rt = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$: 387,2/389,2.

Etapa 3: 1-(6-(4-bromo-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0522] A uma solução de 5-(4-bromo-5-metil-1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1H-indazol (Etapa 2, 350 mg, 0,91 mmol) em THF (15 mL) a 0 °C foram adicionados uma solução de $NaHCO_3$ (0,5 M, 5,44 mL, 2,72 mmol) e cloreto de acriloíla (0,08 mL, 0,99 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C e deixada atingir RT em 1 h. Uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e DCM foi adicionada. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: ((MeOH/DCM 10/90) em DCM) de 0 a 100%) novamente purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano de 0 a 100%, então, (MeOH/DCM 10/90) em DCM de 0 a 100%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-3: Rt = 0,95 min; MS m/z $[M+H]^+$: 440,2/442,2.

Etapa 4: 1-(6-(4-(2-cloro-5-hidroxifenil)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

[0523] A uma suspensão de 1-(6-(4-bromo-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (Etapa 3, 220 mg, 0,50 mmol), ácido (2-cloro-5-hidroxifenil)borônico (86 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (318 mg, 1,50 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) e água (0,50 mL), desgaseificada com argônio foram adicionados RuPhos (23,3 mg, 0,05 mmol) e RuPhos-Pd-G3 (41,8 mg, 0,05 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 1 h. A RM foi bruscamente arrefecida

por adição de uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: (MeOH/DCM (10-90) em DCM) de 0 a 100%) para gerar o título Exemplo 94. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,09 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,92 min; MS m/z $[M+H]^+$: 488,1/490,1.

Exemplo 95: Solvato de álcool isopropílico cristalino (IPA) do Composto X e forma de hidrato cristalino (Modificação HA) do Composto X

[0524] 25 mg do Composto X (Exemplo 1a) foram adicionados a 0,1 mL de 2-propanol. A solução transparente resultante foi agitada a 25 °C por 3 dias, após os quais o sólido cristalino se precipitou. O sólido foi coletado por filtração por centrífuga e seco em condição ambiente de um dia para o outro. A torta úmida foi caracterizada como solvato de isopropila cristalina (IPA) do Composto X. A secagem da torta em condição ambiente de um dia para o outro forneceu a forma de hidrato cristalino (Modificação HA).

[0525] A forma de hidrato cristalino (Modificação HA) do Composto X foi analisada por XRPD e os picos mais característicos são mostrados na Tabela abaixo (consultar, também, a Figura 1).

[0526] Em particular, os picos mais característicos do padrão XRPD da forma de hidrato cristalino (Modificação HA) podem ser selecionados dentre um, dois, três ou quatro picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 8,2°, 11,6°, 12,9° e 18,8°.

Índice	Dois-Teta	Valor de d	Intensidade relativa	Intensidade
1	8,2°	10,72 Å	100%	Forte
2	11,6°	7,60 Å	11%	Fraca

Índice	Dois-Teta	Valor de d	Intensidade relativa	Intensidade
3	12,1°	7,30 Å	10%	Fraca
4	12,9°	6,87 Å	14%	Média
5	14,6°	6,05 Å	21%	Média
6	16,2°	5,47 Å	15%	Média
7	18,8°	4,73 Å	28%	Média
8	20,4°	4,34 Å	18%	Média
9	24,1°	3,69 Å	29%	Média

[0527] A forma de solvato cristalino IPA do Composto X foi analisada por XRPD e os picos mais característicos são mostrados na Tabela abaixo (consultar, também, a Figura 2).

[0528] Em particular, os picos mais característicos do padrão XRPD da forma de solvato cristalino IPA podem ser selecionados dentre um, dois ou três picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,5°, 12,5° e 17,6°.

Índice	**Dois-Teta**	**Valor de d**	**Intensidade relativa**	**Intensidade**
1	7,5°	11,77	100 %	Forte
2	12,5°	7,08 Å	20%	Média
3	15,5°	5,73 Å	14%	Baixa
4	16,4°	5,42 Å	8%	Baixa
5	17,6°	5,04 Å	28%	Média
6	21,4°	4,15 Å	11%	Baixa
7	24,4°	3,64 Å	8%	Baixa

Exemplo 96: Solvato de etanol cristalino (EtOH) do Composto X e forma de hidrato cristalino (Modificação HA) do Composto X

[0529] 25 mg do Composto X (Exemplo 1a) foram adicionados a 0,1 mL de etanol. A solução transparente resultante foi agitada a 25 °C por 3 dias. A forma de hidrato cristalino (Modificação HA) do Composto X obtida no exemplo 1a foi adicionada como sementes à solução resultante. A suspensão resultante foi equilibrada por mais 1 dia, após o qual um sólido se precipitou. O sólido foi coletado por filtração por centrífuga e seco em condição ambiente de um dia para o outro. A torta

úmida foi caracterizada como solvato de etanol cristalino, que após a secagem em condição ambiente de um dia para o outro, produziu hidrato cristalino (Modificação HA).

[0530] Alternativamente, 3,1 g do Composto X foram adicionados a 20 mL de etanol, a solução transparente resultante foi agitada a 25 °C por 20 min. Aproximadamente 50 mg de hidrato cristalino (Modificação HA) (obtido acima) foram adicionados como sementes, e a mistura resultante foi equilibrada a 25 °C por 6 horas. A suspensão resultante foi filtrada e a torta úmida foi caracterizada como solvato de etanol cristalino. O sólido foi, então, seco em condição ambiente (25 °C, 60-70% de umidade relativa) por 3 dias, 2,8 g de hidrato do Composto X Modificação HA foram obtidos com um rendimento de 90%.

[0531] A forma de solvato de etanol cristalino do Composto X foi analisada por XRPD e os picos mais característicos são mostrados na Tabela abaixo (consultar, também, a Figura 3).

[0532] Em particular, os picos mais característicos do padrão XRPD da forma de solvato de etanol cristalino podem ser selecionados dentre um, dois, três ou quatro picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,9°, 12,7°, 18,2° e 23,1°.

Índice	Dois-Teta	Valor de d	Intensidade relativa	Intensidade
1	7,9°	11,20 Å	100%	Forte
2	12,7°	6,99 Å	24%	Média
3	13,1°	6,76 Å	12%	Fraca
4	15,5°	5,70 Å	18%	Fraca
5	15,9°	5,58 Å	11%	Fraca
6	16,9°	5,24 Å	11%	Fraca
7	18,2°	4,88 Å	32%	Média
8	18,6°	4,77 Å	17%	Fraca
9	23,1°	3,85 Å	26%	Média

Exemplo 97: Preparação alternativa de preparação de hidrato cristalino (Modificação HA)

[0533] 25 mg do Composto X (Exemplo 1a) foram adicionados a 0,1 mL de metanol. A solução transparente resultante foi agitada a 25 °C por 3 dias. O hidrato cristalino (Modificação HA) obtido no exemplo 1A foi adicionado como sementes à solução resultante. A suspensão resultante foi equilibrada por mais 1 dia, após o qual um sólido se precipitou. O sólido foi coletado por filtração por centrífuga e seco em condição ambiente de um dia para o outro. Após a secagem em condição ambiente de um dia para o outro, a torta úmida produziu hidrato cristalino (Modificação HA).

Exemplo 98: Preparação de solvato de propilenoglicol cristalino e hidrato preparação de (Modificação HA)

[0534] 25 mg do Composto X (Exemplo 1a) foram adicionados a 0,1 mL de propilenoglicol. A suspensão resultante foi agitada a 50 °C por 1 semana. O sólido foi coletado por filtração por centrífuga. A torta úmida obtida após a filtração foi caracterizada como solvato de propilenoglicol cristalino. Após a secagem da torta em condição ambiente por 1 semana, o hidrato cristalino (Modificação HA) foi obtido.

[0535] A forma de solvato de propilenoglicol cristalino do Composto X foi analisada por XRPD e os picos mais característicos são mostrados na Tabela abaixo (consultar, também, a Figura 4).

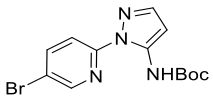
[0536] Em particular, os picos mais característicos do padrão XRPD da forma de solvato de propilenoglicol cristalino podem ser selecionados dentre um, dois, três ou quatro picos tendo valores de ângulo de refração 2θ (CuKα λ=1,5418 Å) selecionados dentre o grupo que consiste em 7,3°, 13,2°, 18,0° e 25,5°.

Índice	**Dois-Teta**	**Valor de d**	**Intensidade relativa**	**Intensidade**
1	7,3°	12,15 Å	34%	Fraca
2	13,2°	6,70 Å	87%	Forte
3	15,6°	5,69 Å	37%	Fraca
4	16,2°	5,48 Å	56%	Média
5	18,0°	4,92 Å	64%	Média

6	22,5°	3,96 Å	100%	forte
7	22,8°	3,90 Å	35%	Fraca
8	23,2°	3,83 Å	33%	Fraca
9	25,1°	3,55 Å	37%	Fraca

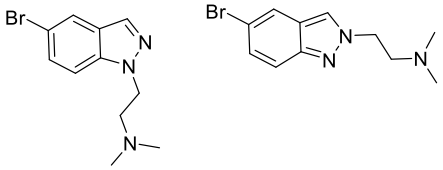
Síntese de Intermediários

Intermediários de brometo de arila: Intermediários A



Intermediário A1: (1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butila

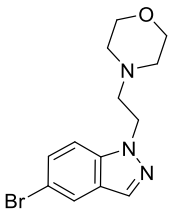
[0537] 1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (0,80 g, 3,35 mmol) foi dissolvido em THF seco (7 mL) e resfriado a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. NaHMDS (1 M em THF, 6,70 mL, 6,69 mmol) foi adicionado por gotejamento e agitado por 10 min. Anidrido Boc (0,73 g, 3,35 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado por gotejamento a -78 °C e agitado à RT por 30 min. Após a conclusão da reação, a RM foi diluída com água e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em hexano de 5 a 7%) para obter o produto titular como sólido branco pálido. LCMS-1: Rt = 2,10 min; MS m/z $[M+H]^+$; 339,1/341,1.



Intermediários A2 e A3: 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetiletan-1-amina (A2) e 2-(5-bromo-2H-indazol-2-il)-N,N-dimetiletan-1-amina (A3)

[0538] Em um frasco de micro-ondas, uma solução de 5-bromoindazol (1 g, 5,02 mmol), cloridrato de cloreto de dimetilamino etila (0,40 g e 2,64 mmol) e carbonato de potássio (3,47 g, 25,1 mmol) em DMF (10 mL) foi aquecida a 80 °C por 18 h. Cloridrato de cloreto de

dimetilamino etila (0,33 g e 2,2 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi adicionalmente agitada a 80 °C por 6 h. Cloridrato de cloreto de dimetilamino etila (0,40 g e 2,64 mmol) foi novamente adicionado e a RM foi adicionalmente aquecida por 15 h. A RM foi vertida em água e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 8%) para gerar uma mistura de ambos os regioisômeros. Os regioisômeros foram separados por SFC-1 (fase móvel: MeOH em CO_2 de 2 a 6%) para gerar 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetiletan-1-amina como o primeiro isômero de eluição: UPLC-MS-1: Rt = 0,58 min; MS m/z $[M+H]^+$ 268,1/270,1 e -(5-bromo-2H-indazol-2-il)-N,N-dimetiletan-1-amina como o segundo isômero de eluição: UPLC-MS-1: Rt = 0,57 min; MS m/z $[M+H]^+$ 268,1/270,1.



Intermediário A4: 4-(2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etil)morfolina

Etapa 1: 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato de etila

[0539] A uma solução de 5-bromoindazol ([53857-57-1], 6 g, 30,1 mmol) e carbonato de césio (19,65 g, 6,3 mmol) em DMF (80 mL) sob argônio foi adicionado cloroacetato de etila (4,60 g, 36,8 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 60 °C por 2 h. A RM foi vertida em água e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: AcOEt em heptano de 0 a 30%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-10: Rt = 1,02 min; MS m/z [M+H]+; 283,0/285,0.

Etapa 2: 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etan-1-ol

[0540] A uma solução de 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato de etila

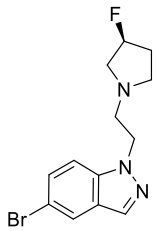
(4,86 g, 16,5 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado sob Ar a 0 °C DIBAL-H (25% em tolueno, 54,9 mL, 82 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 min, então à RT por 2 dias. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, cuidadosamente vertida em água e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados para gerar o composto titular como um óleo. UPLC-MS-10: Rt = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 241,0/243,0.

Etapa 3: Metanossulfonato de 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etila

[0541] A uma solução de 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etan-1-ol (4,10 g, 15,3 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) resfriada a 0 °C foi adicionado sob argônio Et_3N (4,50 mL, 32,3 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (1,45 mL, 18,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2,5 h. Então, a RM foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados para gerar o composto titular como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. UPLC-MS-10: Rt = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 319,0/321,0.

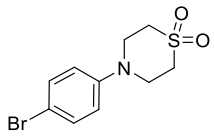
Etapa 4: 4-(2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etil)morfolina

[0542] Uma solução de metanossulfonato 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etila (1,50 g, 4,23 mmol) e morfolina (5 mL, 56,8 mmol) em THF (20 mL) foi aquecida a 60 °C sob uma atmosfera de argônio por 18 h. A mistura foi diluída com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 5%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-6: Rt = 0,73 min; MS m/z $[M+H]^+$ 310,0/312,0.



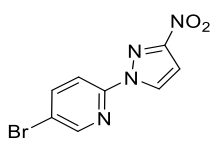
Intermediário A5: (S)-5-bromo-1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol

[0543] O composto titular foi preparado usando o método similar conforme descrito para a síntese de 4-(2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etil)morfolina (Intermediário A4). UPLC-MS-3: Rt = 0,65 min; MS m/z $[M+H]^+$; 312,0/314,0.



Intermediário A6: 1,1-dióxido de 4-(4-bromofenil)tiomorfolina

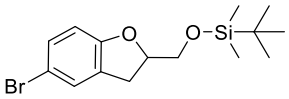
[0544] Dióxido de tiomorfolina (5,00 g, 37 mmol), 1,4-dibromobenzeno (4,61, 40,7 mmol) e Cs_2CO_3 (36,2 g, 111 mmol) foram suspensos em 1,4-dioxano seco (150 mL) e a mistura de reação foi desgaseificada com nitrogênio por 10 min. $Pd(OAc)_2$ (0,83 g, 3,70 mmol) e BINAP (2,31 g, 3,70 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 120 ºC em um tubo vedado por 12 h. A RM foi filtrada através de um bloco de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi vertido em água e extraído com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc a 0-50 % em Hexano) para obter o produto desejado. LCMS-1: Rt = 1,57 min; MS m/z $[M+H]^+$; 290,1/292,0.



Intermediário A7: 5-Bromo-2-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)piridina

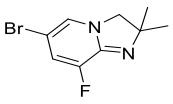
[0545] 5-Nitro-1H-pirazol (0,50 g, 0,44 mmol), 2,5-dibromopiridina

(1,05 g, 0,44 mmol) e Cs_2CO_3 (1,44 g, 0,44 mmol) foram suspensos em NMP (15 mL) e desgaseificados com nitrogênio por 5 min. CuI (0,084 g, 0,04 equiv) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 1 h. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi lavado com água fria, salmoura, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc a 0-7 % em Hexano) para obter o produto desejado. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,36 (d, 1H).



Intermediário A8: ((5-bromo-2,3-di-hidrobenzofuran-2-il)metóxi)(terc-butil)dimetilsilano

[0546] A uma solução de (5-bromo-2,3-di-hidrobenzofuran-2-il)metanol (1,00 g, 4,15 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado 1H-imidazol (0,90 g, 13,3 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 5 min. Então, terc-butilclorodimetilsilano (1,97 g, 12,4 mmol) foi adicionado e a RM foi agitada por 2 h à RT. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (40 mL) e lavada com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$. A camada orgânica foi lavada com água, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada até secar. UPLC-MS-3: Rt = 1,55 min; MS m/z $[M+H]^+$: 343,1/345,0.



Intermediário A9: 6-bromo-8-flúor-2,2-dimetil-2,3-di-hidroimidazo[1,2-a]piridina

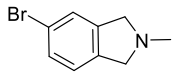
Etapa 1: 2-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)amino)-2-metilpropan-1-ol

[0547] Uma mistura de 5-bromo-2,3-difluoropiridina [89402-44-8] (6,93 g, 35,0 mmol) e 2-amino-2-metilpropan-1-ol [124-68-5] (7,43 mL, 70,0 mmol) foi agitada a 100 °C. Após 22 h, a mistura de reação resfriada foi diluída com $NaHCO_3$ sat. aq. e extraída com EtOAc (2x). As

camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: heptano/(20:1 EtOAc/MeOH) de 0 a 90%) para gerar o composto titular como um óleo incolor. UPLC-MS-1: Rt = 1,00 min; MS m/z $[M+H]^+$; 263,0/265,0.

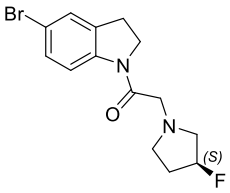
Etapa 2: 6-bromo-8-flúor-2,2-dimetil-2,3-di-hidroimidazo[1,2-a]piridina

[0548] Cloreto de tionila (5,55 mL, 76,0 mmol) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 2-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)amino)-2-metilpropan-1-ol (5,05 g, 19,0 mmol) em xileno (38 mL) à RT. Após agitação por 15 min, a mistura foi aquecida a 100 °C. Após 15 h, a mistura de reação resfriada foi diluída com $NaHCO_3$ sat. aq. E extraída com EtOAc (2x). As camadas aquosas combinadas foram reextraídas com DCM (4x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas para gerar o composto titular que foi usado sem purificação na próxima etapa. RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,18 (s, 6H). UPLC-MS-1: Rt = 0,34 min; MS m/z $[M+H]^+$; 245,0/247,0.



Intermediário A10: 5-bromo-2-metilisoindolina

[0549] A uma solução de 5-bromoisoindolina [127168-84-7] (0,50 g, 2,52 mmol) em MeOH (31,9 mL)/H_2O (3,19 mL) à RT foi adicionado CH_3COOH para atingir pH 5. À mistura de reação foi adicionado formaldeído (37% em água, 0,376 mL, 5,05 mmol) após 15 min seguido por $NaCNBH_3$ (0,24 g, 3,79 mmol). A mistura de reação foi agitada à RT por 16 h sob uma atmosfera de nitrogênio. A RM foi concentrada, diluída com EtOAc e lavada com NaOH (1 N) e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para gerar o composto titular que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-1: Rt = 0,39 min; MS m/z $[M+H]^+$: 212/214.



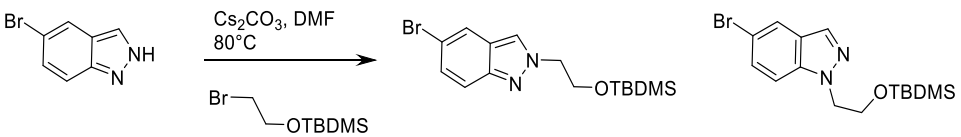
Intermediário A11: (*S*)-1-(5-bromoindolin-1-il)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etan-1-ona

Etapa 1: 1-(5-bromoindolin-1-il)-2-cloroetan-1-ona

[0550] A uma solução de 5-bromoindolina [22190-33-6] (2,00 g, 10,1 mmol) em DCM (101 mL) a 0 °C sob atmosfera inerte foram adicionados por gotejamento Et_3N (3,52 mL, 25,2 mmol) seguido por uma solução de cloreto de 2-cloroacetila (1,71 g, 15,15 mmol) em DCM (100 ul). A mistura de reação foi agitada à RT por 2 h. Então, a RM foi lavada com HCl (1 N) e uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para gerar o composto titular que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-1: Rt = 0,99 min; MS m/z $[M+H]^+$: 274/276/278.

Etapa 2: (*S*)-1-(5-bromoindolin-1-il)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etan-1-ona

[0551] A uma solução de 1-(5-bromoindolin-1-il)-2-cloroetan-1-ona (0,50 g, 1,82 mmol) em acetonitrila (11,3 mL)/H_2O (0,81 mL) foram adicionados K_2CO_3 (0,75 g, 5,46 mmol) e (*S*)-3-fluoropirrolidina (0,46 g, 3,64 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 1 h. A RM diluída com CH_2Cl_2 e lavada com água. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH a 0-5% em CH_2Cl_2) para gerar o composto titular. UPLC-MS-7: Rt = 0,61 min; MS m/z [M+H]+: 327/329.

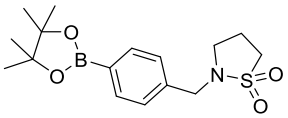


Intermediários A12 e A13: 5-Bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-2H-indazol e 5-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-1H-indazol e 5-

bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-1H-indazol

[0552] (2-bromoetóxi)(terc-butil)dimetilsilano (4,85 g, 20,3 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C a uma suspensão de 5-bromo-1H-indazol (2,0 g, 10,2 mmol) e Cs_2CO_3 (9,93 g, 30,5 mmol) em DMF (30 mL) e, então, a mistura de reação foi agitada a 60 °C por 5 h em tubo vedado. A RM foi filtrada através de um bloco de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi vertido em água gelada e extraído com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água fria, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em alumina neutra (eluente: EtOAc a 0-1% em Hexano) para gerar 5-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-1H-indazol A13 como um líquido laranja pálido como o primeiro isômero de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,19 (s, 6H); LCMS-1: Rt = 2,27 min; MS m/z $[M+H]^+$; 355,3/357,2 e 5-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-2H-indazol A12 como um laranja pálido como o segundo isômero de eluição; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7. 36 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 0,85 (s, 9H), -0,12 (s, 6H); LCMS-1: Rt = 2,33 min; MS m/z $[M+H]^+$; 355,4/357,4.

Intermediários de éster/ácido borônico: Intermediários B

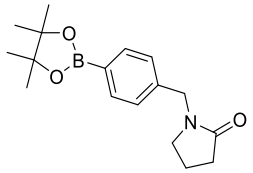


Intermediário B1: 1,1-dióxido de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)isotiazolidina

[0553] A uma solução de 1,3-propanossultam (1,00 g, 8,25 mmol) em DMF (20 mL) a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado NaH (60% em parafina, 0,26 g, 10,7 mmol) e a mistura foi agitada a 0 °C por 15 min. 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,96 g, 6,60 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à

RT por 16 h. A RM foi bruscamente arrefecida com água fria, extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo para produzir o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,33 (s, 12H).

Método-B1: Síntese de Intermediário B2:

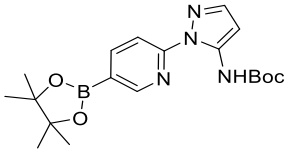
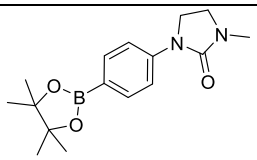
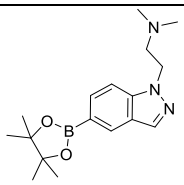
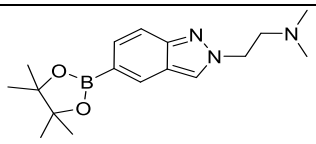


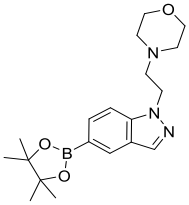
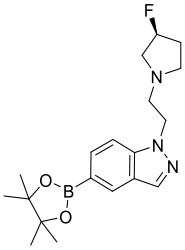
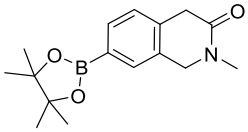
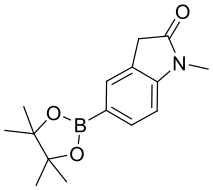
Intermediário B2: 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidin-2-ona

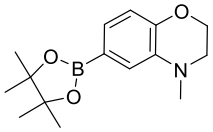
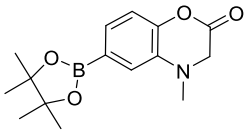
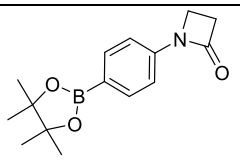
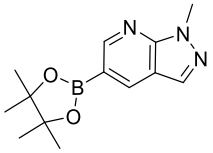
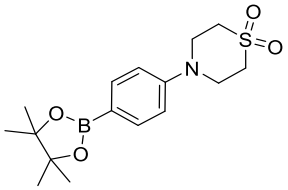
[0554] 1-[(4-bromofenil)metil]-2-pirrolidinona (400 mg, 1,57 mmol), bis(pinacolato)diboro (480 mg, 1,89 mmol), KOAc (340 mg, 3,46 mmol) e $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (70,7 mg, 0,087 mmol) foram suspensos em dioxano (6,05 mL) sob argônio em um frasco de micro-ondas de 20 mL. A suspensão foi submetida a irradiações de micro-ondas por 30 min a 120 °C. UPLC-MS após 30 min indicou a conclusão da reação. A RM foi concentrada a vácuo e diluída com CH_2Cl_2 (40 mL), lavada com água (2x 15 mL), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo para gerar o composto titular que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-3: Rt = 1,04 min; MS m/z $[M+H]^+$ 302,3.

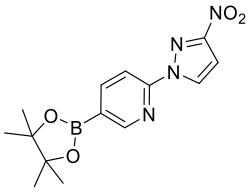
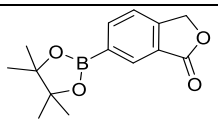
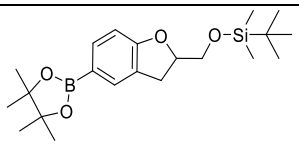
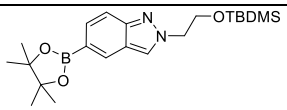
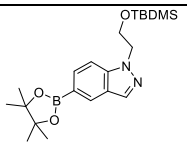
Método-B1a: similar ao Método-B1, exceto pelo fato de que a mistura de reação foi aquecida a 100 °C em vez de 120 °C.

[0555] Os seguintes intermediários B3 a B20 foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método-B1 a partir dos intermediários A correspondentes ou reagentes comercialmente disponíveis.

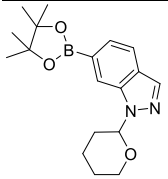
Intermediário	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
B3	 (1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butila	Usando o Método-B1 de (1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butila A1	LCMS-1: Rt = 2,45 min; MS m/z [M+H]+ 387,6.
B4	 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imidazolidin-2-ona	Usando o Método-B1a de [530080-95-6]	UPLC-MS-6: Rt = 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$ 303,2.
B5	 N,N-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etan-1-amina	Usando o Método-B1a de 2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetiletan-1-amina (Intermediário A2)	UPLC-MS-1: Rt = 0,73 min; MS m/z $[M+H]^+$ 316,3.
B6	 N,N-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-2-il)etan-1-amina	Usando o Método-B1a de 2-(5-bromo-2H-indazol-2-il)-N,N-dimetiletan-1-amina (Intermediário A3)	UPLC-MS-1: Rt = 0,72 min; MS m/z $[M+H]^+$ 316,3.

Intermediário	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
B7	 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etil)morfolina	Usando o Método-B1a de 4-(2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etil)morfolina (Intermediário A4)	UPLC-MS-1: Rt = 0,86 min; MS m/z $[M+H]^+$ 358,3.
B8	 (S)-1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol	Usando o Método-B1a de (*S*)-5-bromo-1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol (Intermediário A5)	UPLC-MS-3: Rt = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 360,3.
B9	 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-di-hidroisoquinolin-3(2H)-ona	Usando o Método-B1 de [877265-10-6]	UPLC-MS-1: Rt = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$ 288,2.
B10	 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona	Usando o Método-B1 de 5-bromo-1-metilindolin-2-ona [20870-90-0]	UPLC-MS-1: Rt = 1,01 min; MS m/z $[M+H]^+$ 274.

Intermediário	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
B11	 4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	Usando o Método-B1 de 6-bromo-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina	UPLC-MS-1: Rt = 1,17 min; MS m/z $[M+H]^+$ 275,0.
B12	 4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona	Usando o Método-B1a de 6-bromo-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona	UPLC-MS-1: Rt = 1,07 min; MS m/z $[M+H]^+$ 290,0.
B13	 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)azetidin-2-ona	Usando o Método-B1 de 1-(4-bromofenil)azetidin-2-ona	UPLC-MS-6: Rt = 1,04 min; MS m/z $[M+H]^+$ 274,1.
B14	 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	Usando o Método-B1 de 5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	UPLC-MS-1: Rt = 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$ 260,4.
B15	 1,1-dióxido de 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-	Usando o Método-B1 de 1,1-dióxido de 4-(4-bromofenil)tiomorfolina (Intermediário A6)	LCMS-1: Rt = 1,64 min; MS m/z $[M+H]^+$ 338,2.

Intermediário	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
	il)fenil)tiomorfolina		
B16	 2-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	Usando o Método-B1 de 5-bromo-2-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)piridina (Intermediário A7)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 1,4 (s, 12H).
B17	 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona	Usando o Método-B1a de [862081, 2 ou 38-7]	UPLC-MS-1: Rt = 1,05 min; MS m/z $[M+H]^+$ 261,4.
B18	 3-terc-butildimetil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidrobenzofuran-2-il)metóxi)silano	Usando o Método-B1 de ((5-bromo-2,3-di-hidrobenzofuran-2-il)metóxi)(terc-butil)dimetilsilano (Intermediário A8)	UPLC-MS-3: Rt = 1,52 min; MS m/z $[M+H]^+$ 391,2.
B19	 2-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol	Usando o Método-B1 de 5-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-2H-indazol (Intermediário A12)	LCMS-1: Rt = 2,37 min; MS m/z $[M+H]^+$; 402,5/404,5.
B20	 1-(2-((terc-	Usando o Método-B1 de 5-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-1H-indazol (Intermediário A13)	LCMS-1: Rt = 2,48 min; MS m/z $[M+H]^+$; 402,5/404,5.

Intermediário	Estrutura	Método, intermediários e condições de separação quiral usados e ordem de eluição	Dados de caracterização
	butildimetilsilil)óxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol		

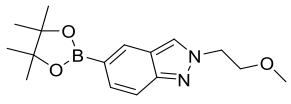


Intermediário B21: Ácido (1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)borônico

[0556] Uma solução de éster de pinacol de ácido indazol-6-borônico (0,5 g, 1,95 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (37 mg, 0,195 mmol) e 3,4-di-hidro-2H-piran (0,45 mL, 4,46 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada à RT de um dia para o outro sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (EtOAc em heptano de 0 a 25%) para gerar o composto titular.

[0557] UPLC-MS-1: Rt = 1,28 min; MS m/z $[M+H]^+$: 329,3.

Método-B2: Síntese de Intermediário B22:



Intermediário B22: 2-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol

Etapa 1: 5-bromo-2-(2-metoxietil)-2H-indazol

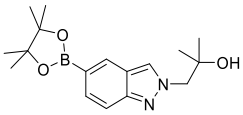
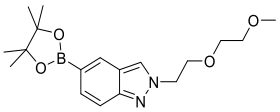
[0558] A uma solução de 5-bromo-2-nitrobenzaldeído (5,18 g, 22,5 mmol) em MeOH (55 mL) foi adicionado 2-metoxietan-1-amina (1,98 mL, 22,75 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 70 °C por 1,15 h.

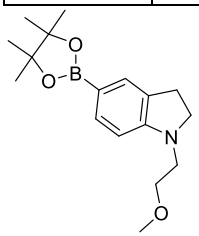
Então, a mistura de reação foi concentrada e seca sob alto vácuo. O sólido branco residual foi dissolvido com fosfito de trietila (39,4 mL, 225 mmol) e a solução foi agitada a 140 °C de um dia para o outro. Após resfriamento à RT, o excesso de fosfito de trietila foi evaporado sob alto vácuo (evaporador rotativo) e o resíduo bruto purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,31 (dd, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,22 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$: 255,1/257,1.

Etapa 2: 2-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol

[0559] Em um tubo vedado, uma solução de 5-bromo-2-(2-metoxietil)-2H-indazol (6,12 g, 17,75 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (9,02 g, 35,5 mmol), $PdCl_2$(dppf) (1,30 g, 1,77 mmol) e acetato de potássio (4,36 g, 44,4 mmol) em dioxano (60 mL) foi agitada a 90 °C por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada à RT diluída em água, extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, seca com um separador de fases e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 40/60 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (dt, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); UPLC-MS-3: Rt = 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$: 303,3.

[0560] Os seguintes intermediários B23 a B24 foram preparados com o uso de métodos análogos ao Método-B2 de blocos de construção comercialmente disponíveis.

Exemplo	Estrutura	Precursor	Dados de caracterização
B23	 2-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-2-il)propan-2-ol	usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol (Etapa 1)	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,31 (s, 12H), 1,07 (s, 6H); UPLC-MS-5: Rt = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$: 317,3.
B24	 2-(2-(2-metoxietóxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol	usando 2-(2-metoxietóxi)etan-1-amina (Etapa 1)	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,50 (dd, 2H), 3,37 (dd, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); UPLC-MS-3: Rt = 1,00 min; MS m/z $[M+H]^+$: 347,3.



Intermediário B25: 1-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina

Etapa 1: 5-bromo-1-(2-metoxietil)indolina

[0561] Uma solução de 5-bromoindolina (1 g, 5,05 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,95 mL, 10,1 mmol) e carbonato de césio (3,29 g, 10,1 mmol) em DMF (15 mL) foi agitada a 60 °C por 5 h, então mais 1-bromo-2-metoxietano (0,95 mL, 10,1 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 60 °C de um dia para o outro. Após resfriamento à RT, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e água, extraída com

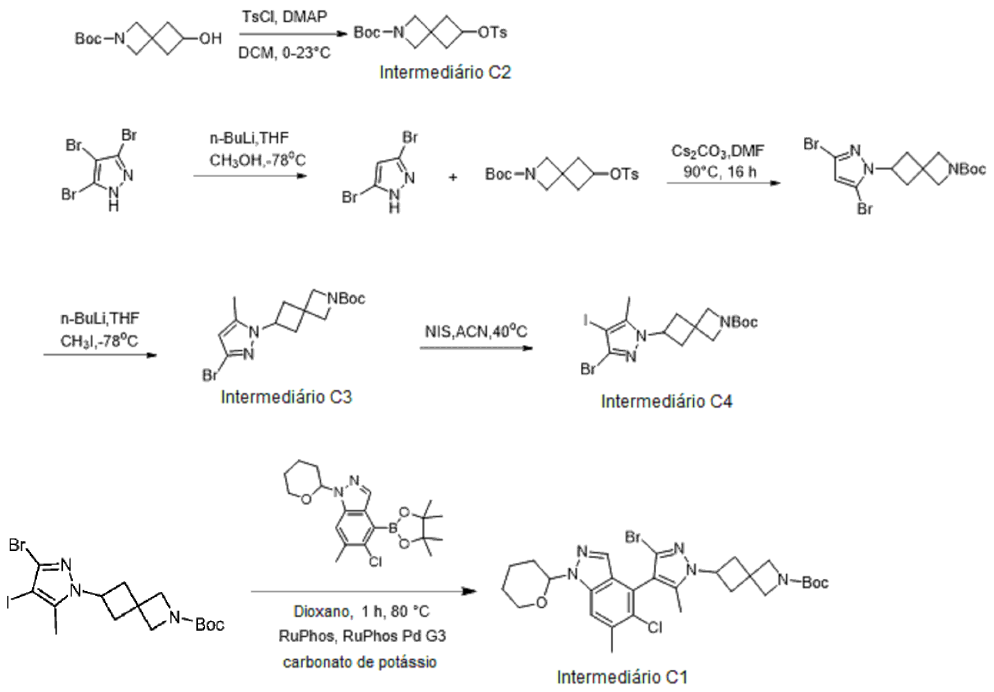
EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, seca com um separador de fases e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 2,89 (t, 2 H); UPLC-MS-3: Rt = 1,17 min; MS m/z $[M+H]^+$: 256,1/258,1.

Etapa 2: 1-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina

[0562] Em um tubo vedado, uma solução de 5-bromo-1-(2-metoxietil)indolina (650 mg, 2,11 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (1070 mg, 4,21 mmol), $PdCl_2$(dppf) (154 mg, 0,21 mmol) e acetato de potássio (517 mg, 5,27 mmol) em dioxano (8 mL) foi agitada a 90 °C por 30 min. Após resfriamento à RT, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e água, extraída com EtOAc, a fase orgânica lavada com salmoura, seca com um separador de fases e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,28 - 3,25 (m, 5H), 2,88 (t, 2 H), 1,25 (s, 12H); UPLC-MS-3: Rt = 1,18 min; MS m/z $[M+H]^+$: 304,2.

Intermediários de pirazóis: Intermediários C

Intermediário C1: 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: Intermediário C2: 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0563] A uma solução de 6-hidróxi-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila [1147557-97-8] (2,92 kg, 12,94 mmol) em DCM (16,5 l) foram adicionados DMAP (316,12 g, 2,59 mol) e TsCl (2,96 kg, 15,52 mol) a 20 °C-25 ºC. À mistura de reação foi adicionado por gotejamento Et_3N (2,62 kg, 25,88 mol) a 10 ºC-20 °C. A mistura de reação foi agitada 0,5 h a 5 ºC-15 °C e, então, foi agitada 1,5 h a 18 ºC-28 °C. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo. Ao resíduo foi adicionado NaCl (5% em água, 23 l) seguido de extração com EtOAc (23 l). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (10 l x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ (3% em água, 10 l x 2)) e concentradas sob vácuo para gerar o composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 4,79 - 4,62 (m, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 4H), 2,46 - 2,38 (m, 5H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). UPLC-MS-1: Rt = 1,18 min; MS m/z $[M+H]^+$ 368,2

Etapa 2: 3,5-dibromo-1*H*-pirazol

[0564] A uma solução de 3,4,5-tribromo-1*H*-pirazol [17635-44-8] (55,0 g, 182,2 mmol) em THF anidro (550 mL) foi adicionado a -78 ºC *n*-BuLi (145,8 mL, 364,5 mmol) por gotejamento durante 20 min mantendo a temperatura interna a -78 ºC/-60 ºC. A RM foi agitada nessa temperatura por 45 min. Então, a mistura de reação foi cuidadosamente bruscamente arrefecida com MeOH (109 mL) a -78 °C e agitada nessa temperatura por 30 min. A mistura foi deixada atingir 0 °C e agitada por 1 h. Então, a mistura foi diluída com EtOAc (750 mL) e HCl (0,5 N, 300 mL) foi adicionado. As camadas foram concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi dissolvido em DCM (100 mL), resfriado a -50 ºC e éter de petróleo (400 mL) foi adicionado. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com n-hexano (250 mL x2) e seco sob vácuo para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,5 (br s, 1H), 6,58 (s, 1H).

Etapa 3: 6-(3,5-dibromo-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0565] A uma solução de 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 900 g, 2,40 mol) em DMF (10,8 l) foi adicionado Cs_2CO_3 (1988 g, 6,10 mol) e 3,5-dibromo-1*H*-pirazol (Etapa 2, 606 g, 2,68 mol) a 15 °C. A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 16 h. A mistura de reação foi vertida em água gelada/salmoura (80 l) e extraída com EtOAc (20 l). A camada aquosa foi reextraída com EtOAc (10 l x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 l), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi triturado com dioxano (1,8 l) e dissolvido a 60 °C. À solução amarela clara foi lentamente adicionada água (2,2 l), e a recristalização começou após a adição de 900 mL de água. A suspensão resultante foi resfriada a 0 °C, filtrada e lavada com água fria. A torta filtrada foi triturada com *n*-heptano, filtrada, então, seca sob vácuo a 40 °C para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,66 (s,

1H), 4,86 - 4,82 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 4H), 2,69 - 2,62 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$; 420,0/422,0/424,0.

Etapa 4: Intermediário C3: 6-(3-bromo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0566] A uma solução de 6-(3,5-dibromo-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 3, 960 g, 2,3 mol) em THF (9,6 l) foi adicionado *n*-BuLi (1,2 l, 2,5 mol) por gotejamento a -80 °C sob uma atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada 10 min a -80 °C. À mistura de reação foi, então, adicionado por gotejamento iodometano (1633 g, 11,5 mol) a -80 °C. Após agitação por 5 min a -80 °C, a mistura de reação foi deixada aquecer até 18 °C. A mistura de reação foi vertida em solução sat. aq. de NH_4Cl (4 l) e extraída com DCM (10 l). A camada aquosa separada foi reextraída com DCM (5 l) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo. O produto bruto foi dissolvido em 1,4-dioxano (4,8 l) a 60 °C, então, água (8,00 l) foi adicionada por gotejamento lentamente. A suspensão resultante foi resfriada a 17 °C e agitada por 30 min. O sólido foi filtrado, lavado com água, e seco sob vácuo para gerar o composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,14 (s, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 4H), 2,61 - 2,58 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1,18 min; MS m/z $[M+H]^+$; 356,1/358,1.

Etapa 5: Intermediário C4: 6-(3-bromo-4-iodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0567] A uma solução de 6-(3-bromo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 4, 350 g, 0,980 mol) em acetonitrila (3,5 l) foi adicionado NIS (332 g, 1,47 mol) a 15 °C. A mistura de reação foi agitada a 40 °C por 6 h. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (3 l) e lavada com água (5 l x 2). A camada orgânica foi lavada com Na_2SO_3 (10% em água, 2 l), com salmoura (2 l), foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob

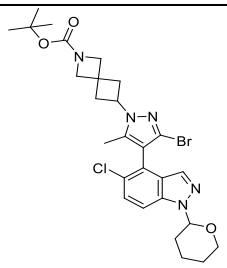
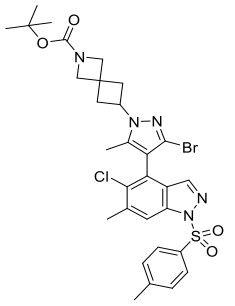
vácuo para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,81 - 4,77 (m, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 4H), 2,61 - 5,59 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1,31 min; MS m/z $[M+H]^+$; 482,0/484,0.

Etapa 6: 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

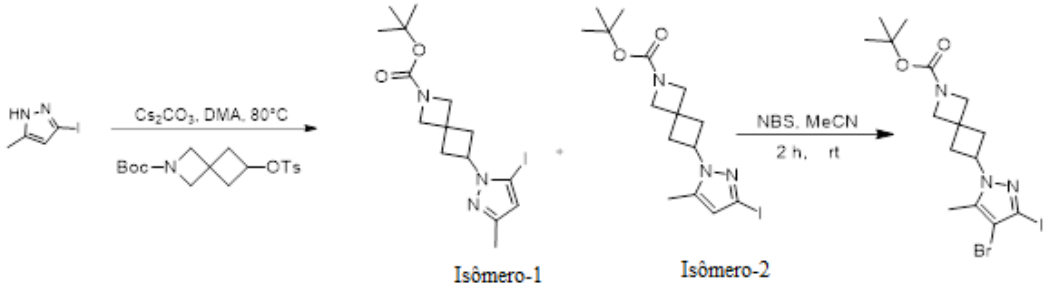
[0568] A uma suspensão agitada de 6-(3-bromo-4-iodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 5, 136 g, 282 mmol) e 5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (Intermediário D1, 116 g, 310 mmol) em 1,4-dioxano (680 mL) foi adicionado K_3PO_4 aquoso (2 M, 467 mL, 934 mmol) seguido por RuPhos (13,1 g, 28,2 mmol) e RuPhos-Pd-G3 (14,1 g, 16,9 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 1 h sob atmosfera inerte. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi vertida em solução aquosa de $NaHCO_3$ 1 M (1 l) e extraída com EtOAc (1 l x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 l x 3), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: Éter de petróleo /EtOAc de 1/0 a 0/1) para gerar um óleo amarelo. O óleo foi dissolvido em éter de petróleo (1 l) e MTBE (500 mL), então, concentrado a vácuo para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,94 - 5,81 (m, 1H), 4,90 - 4,78 (m, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 3H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 5H), 1,82 - 1,67 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt = 1,30 min; MS m/z $[M+H]^+$; 604,1/606,1.

[0569] Os seguintes intermediários C5 e C6 foram preparados com o uso de métodos análogos ao método usado na preparação do Intermediário C1 de intermediários descritos na seção de síntese de

intermediários ou comercialmente disponíveis (na Etapa 7).

Intermediário	Estrutura	Precursor	Dados de caracterização
C5	 6-(3-bromo-4-(5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila	de Intermediário D4 (Etapa 6)	UPLC-MS-1: Rt = 1,42 min; MS m/z $[M+H]^+$; 590,2/592,2.
C6	 6-(3-bromo-4-(5-cloro-6-metil-1-tosil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila	de Intermediário D2 (Etapa 6)	RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,09 (m, 2H), 7,98 - 7,84 (m, 2H), 7,53 - 7,37 (m, 2H), 4,93 - 4,77 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1,47 min; MS m/z $[M+H]^+$: 674,2/676,1/678,2.

Intermediário C7: 6-(4-bromo-3-iodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: 6-(3-iodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

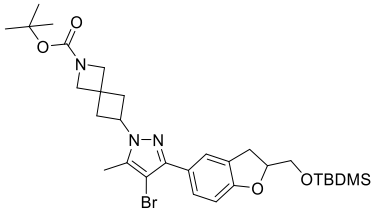
[0570] A uma solução de 3-iodo-5-metil-1*H*-pirazol (340 g, 925 mmol) em DMA (3,4 l) foi adicionado Cs_2CO_3 (754 g, 2,31 mol) seguido por 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 193 g, 925 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 16 h. A mistura de reação foi despejada em água (3000 mL) e extraída com EtOAc (1000 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 l x 3), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo para gerar um produto bruto como mistura de 2 regioisômeros. Os regioisômeros foram separados por cromatografia de fase normal (eluente: heptano/EtOAc de 8/1 a 5/1) para gerar o isômero-1 como um sólido branco: UPLC-MS-1: Rt = 1,23 min; MS m/z $[M+H]^+$: 404,1, e o composto titular isômero-2 como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,24 -6,22 (m, 1H), 4,82 - 4,60 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). UPLC-MS-1: Rt = 1,20 min; MS m/z $[M+H]^+$: 404,1.

Etapa 2: 6-(4-bromo-3-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0571] A uma solução de 6-(3-iodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 1, 100 g, 248 mmol) em acetonitrila (1 l) foi adicionado NBS (53 g, 298 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 3 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (1,5 l), lavada com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ (1 l x 3), então, com salmoura (1 l), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi triturado com MTBE (200 mL), o sólido foi filtrado, e seco sob vácuo para gerar o composto titular como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,01 -3,91 (m, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 2,87 - 2,82 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). UPLC-MS-1: Rt = 1,31 min; MS m/z $[M+H]^+$: 482,1/484,1.

Intermediário C8: 6-(4-bromo-3-(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-2,3-

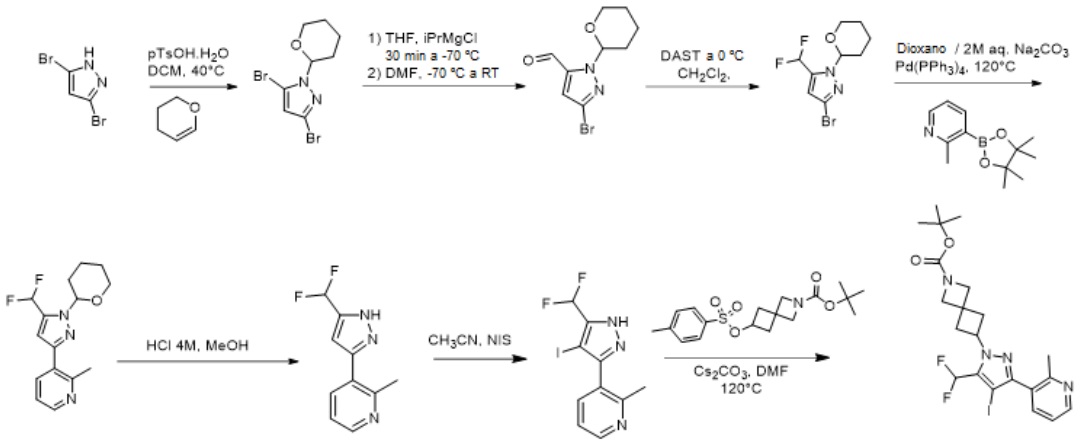
di-hidrobenzofuran-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



[0572] A uma solução agitada de 6-(4-bromo-3-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C7, 800 mg, 1,66 mmol), 3-terc-butildimetil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidrobenzofuran-2-il)metóxi)silano (Intermediário B18) (777 mg, 1,99 mmol) e fosfato de potássio (solução aq. 2 M; 2,50 mL, 5,00 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (192 mg, 0,16 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 90 °C por 14 h. A mistura de reação foi deixada resfriar à RT, foi diluída em água (10 mL) e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 10%) para gerar o composto titular como uma mistura racêmica. Os enantiômeros foram separados por separação quiral SFC com o uso do método C-SFC-20 (fase móvel: CO_2/[IPA/NH_3a 0,025%] 85/15) para gerar o 2º isômero de eluição: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,92 - 4,86 (m, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,88 (bs, s, 2H), 3,79 (ddd, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 1,57 min, MS m/z $[M+H]^+$ 618,3/620,3; C-SFC-11 (fase móvel: CO_2/[IPA/NH_3a 0,025%] 85/15); 2º isômero de eluição: Rt = 3,90 min. O outro enantiômero foi obtido como primeiro isômero de eluição; C-SFC-11 (fase móvel: CO_2/[IPA + NH_3 a 0,025%] 85/15): 1º isômero de eluição: Rt = 3,14 min.

Intermediário C9: 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-3-(2-metilpiridin-3-il)-1*H*-

pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: 3,5-dibromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol

[0573] A uma solução de 3,5-dibromo-1*H*-pirazol (Intermediário C1, Etapa 2, 5,12 g, 20,4 mmol) em DCM (100 mL) foram adicionados 3,4-di-hidro-2*H*-pirano (3,45 mL, 36,7 mmol) e PTSA (241 mg, 1,27 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi bruscamente arrefecida com solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas (separador de fases), e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: TBME em n-heptano 0 a 50%) para gerar o composto titular como um sólido branco. UPLC-MS-1: Rt = 1,11 min; MS m/z $[M+H]^+$: 309,0/311,0/312,9.

Etapa 2: 3-Bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbaldeído

[0574] A uma solução de 3,5-dibromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (Etapa 1, 2,50 g, 7,98 mmol) em THF (80,0 mL) foi adicionada uma solução de *i*PrMgCl (2 M em THF, 5,19 mL, 10,38 mmol) por gotejamento com agitação a -70 °C sob atmosfera inerte. Durante a adição, a temperatura foi mantida abaixo -60 °C. A mistura de reação foi agitada a -70 °C/-60 °C por 1 h. Então, à mistura de reação foi adicionado DMF (6,18 mL, 80 mmol) por gotejamento com agitação, mantendo a temperatura abaixo de -60 °C. A mistura de reação foi agitada por 5 min na mesma temperatura, então, lentamente aquecida até a temperatura

ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A RM foi bruscamente arrefecida com solução sat. aq. de NH_4Cl e extraída com uma mistura de tBME e EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (separador de fases) e concentradas sob vácuo para gerar o composto titular como um óleo amarelo que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-1: Rt = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$: 259,2/261,1.

Etapa 3: 3-Bromo-5-(difluorometil)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol

[0575] A uma solução de 3-bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbaldeído (Etapa 2, 508 mg, 1,51 mmol) em DCM (15,0 mL) foi adicionado DAST (0,60 mL, 4,53 mmol) por gotejamento com agitação a 0 °C sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada e deixada aquecer à RT de um dia para o outro. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com gelo moído, então, solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e foi extraída com DCM (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (separador de fases) e concentradas sob vácuo para gerar o composto titular como um óleo amarelo que foi usado sem purificação na próxima etapa. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,60 - 5,48 (m, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,50 (m, 2H).

Etapa 4: 3-(5-(difluorometil)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina

[0576] A uma solução de 3-bromo-5-(difluorometil)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (Etapa 3, 950 mg, 1,69 mmol) em 1,4-dioxano (10,0 mL) sob atmosfera inerte foram adicionados 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,11 g, 5,07 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (195 mg, 0,17 mmol), e solução aquosa de Na_2CO_3 2 M. A mistura de reação foi agitada a 120 °C por 15 min. A mistura de reação

foi diluída com EtOAc e a camada aquosa foi separada. A camada orgânica foi lavada com solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e as camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (separador de fases) e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: [tBME/MeOH 9/1] em tBME de 0 a 40%) para gerar o composto titular como um sólido branco. UPLC-MS-1: Rt = 0,85 min; MS m/z $[M+H]^+$: 294,2.

Etapa 5: 3-(5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina

[0577] A uma solução de 3-(5-(difluorometil)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina (Etapa 4, 420 mg, 1,35 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada uma solução aquosa de HCl (4 M, 3,36 mL, 13,5 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 1 h à RT. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e concentradas sob vácuo para gerar o composto titular que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. UPLC-MS-1: Rt = 0,54 min; MS m/z $[M+H]^+$: 210,2.

Etapa 6: 3-(5-(difluorometil)-4-iodo-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina

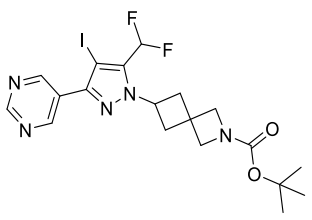
[0578] A uma solução de 3-(5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina (Etapa 5, 280 mg, 1,03 mmol) em acetonitrila (7 mL) foi adicionado NIS (348 mg, 1,55 mmol) e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à RT. A RM foi bruscamente arrefecida por adição de uma solução sat. aq. de $Na_2S_2O_3$ e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, então, seca (separador de fases) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: [TBME/MeOH 9/1] em TBME de 0 a 100%) para gerar o composto titular como um sólido branco. UPLC-MS-1: Rt = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 336,1

Etapa 7: 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-

2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

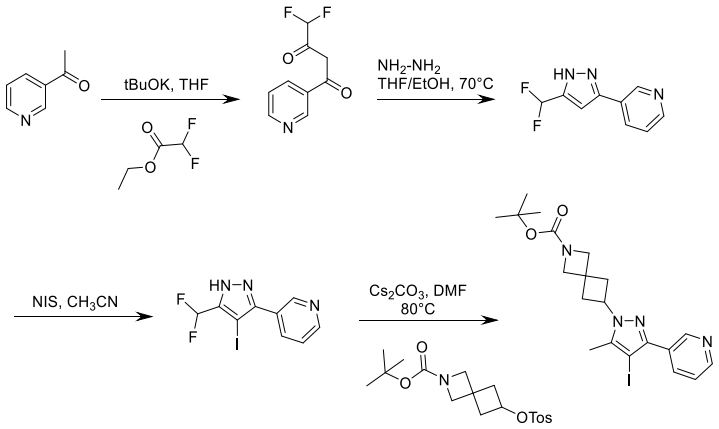
[0579] A uma solução amarela transparente de 3-(5-(difluorometil)-4-iodo-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina (Etapa 6, 25 mg, 0,75 mmol) em DMF seco (5 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (736 mg, 2,26 mmol) e 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 305 mg, 0,83 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120 °C sob atmosfera inerte por 1,5 h. Mais 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 83 mg, 0,23 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por mais 1 h. A mistura de reação foi vertida em mistura de água/tBME, então, extraída duas vezes com tBME. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (separador de fases) e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: tBME em heptano de 0 a 90%) para gerar o isômero desejado 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,49 (m, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,13 - 4,95 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 2,81 - 2,65 (m, 4H) 2,37 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1,22 min; MS m/z $[M+H]^+$: 531,5.

[0580] O seguinte intermediário C10 foi preparado com o uso de métodos análogos ao método usado na preparação do Intermediário C9 de intermediários comercialmente disponíveis (na Etapa 1).

Intermediário	Estrutura	Precursor	Dados de caracterização
C10	 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-	de ácido pirimidin-5-ilborônico (Etapa 5)	RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 5,14 - 5,02 (m, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 2,86 - 2,68 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$:

	3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila		518,2.

Intermediário C11: 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: 4,4-difluoro-1-(piridin-3-il)butano-1,3-diona

[0581] A uma solução de 3-acetilpiridina (24,2 g, 196 mmol) em THF (980 mL) sob atmosfera inerte foi adicionado tBuOK (24,9 g, 215 mmol) em porções. A mistura de reação foi agitada durante 1 h à RT. Então, 2,2-difluoroacetato de etila (31,0 g, 245 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à RT de um dia para o outro. A RM foi neutralizada com ácido cítrico (1 M), diluída em água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. UPLC-MS-7: Rt = 0,50 min; MS m/z $[M+H]^+$: 200,1

Etapa 2: 3-(5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)piridina

[0582] A uma solução de 4,4-difluoro-1-(piridin-3-il)butano-1,3-diona (Etapa 1, 39,9 g, 180 mmol) em THF (450 mL) e EtOH (450 mL) sob atmosfera inerte foi adicionado hidrato de hidrazina (11,4 mL, 234 mmol). A mistura de reação foi agitada a 70 °C por 17 h. A RM foi parcialmente concentrada sob vácuo e o resíduo foi absorvido em EtOAc. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. UPLC-MS-7: Rt = 0,58

min; MS m/z $[M+H]^+$: 196,1.

Etapa 3: 3-(5-(difluorometil)-4-iodo-1H-pirazol-3-il)piridina

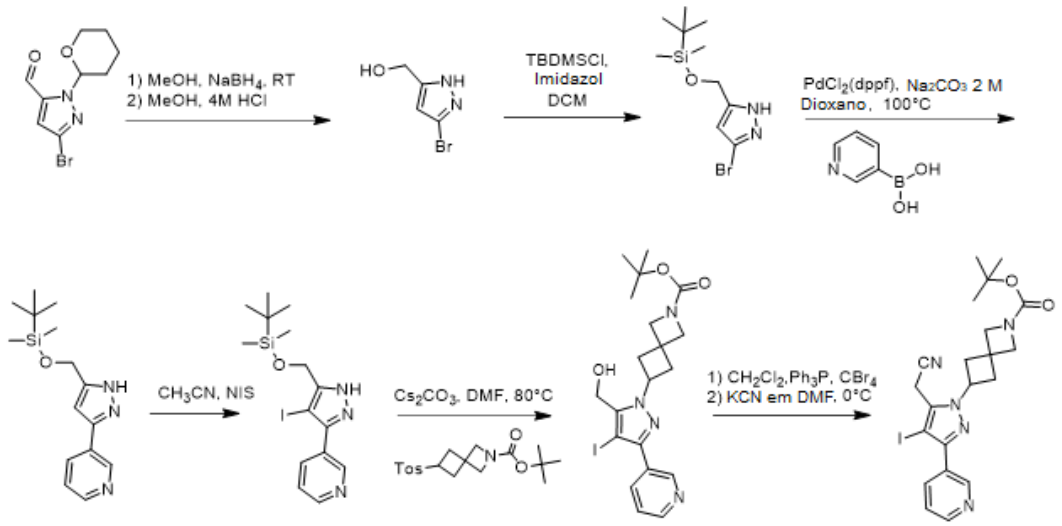
[0583] A uma solução de 3-(5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)piridina (Etapa 2, 35,0 g, 126 mmol) em acetonitrila (630 mL) foi adicionado NIS (36,7 g, 163 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 17 h. Mais NIS (8,50 g, 37,7 mmol) foi adicionado e a RM que foi agitada à RT por 6 h adicionais. A RM foi bruscamente arrefecida por adição de tiossulfato de sódio (1 M, 500 mL). O solvente foi removido sob vácuo e a solução foi extraída duas vezes com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: [CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH; 100/10/1] em CH_2Cl_2 de 0 a 80%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-7: Rt = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$: 322,0.

Etapa 4: 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0584] A uma solução agitada de 3-(5-(difluorometil)-4-iodo-1H-pirazol-3-il)piridina (Etapa 3, 5,20 g, 16,2 mmol) e 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 8,93 g, 24,3 mmol) em DMF (81 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (13,2 g, 40,5 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C de um dia para o outro. A RM foi vertida em $NaHCO_3$ (1 M, 25 mL) e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: [EtOAc/MeOH; 20/1] em n-heptano de 0 a 100%) e repurificado por cromatografia de fase normal (eluente: tBME em n-heptano de 0 a 100%) para gerar o regioisômero desejado 6-(5-(difluorometil)-4-iodo-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 - 8,87 (m, 1H),

8,68 - 8,50 (m, 1H), 8,19 - 8,06 (m, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,13 - 4,93 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 2,85 - 2,60 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-6: Rt = 1,17 min; MS m/z [M+H]+ 517,2, O outro regioisômero 6-(4-iodo-3-metil-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila também foi isolado: UPLC-MS-6: Rt = 1,14 min; MS m/z [M+H]+ 517,2

Intermediário C12: 6-(5-(bromometil)-4-iodo-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: (3-bromo-1H-pirazol-5-il)metanol

[0585] A uma solução de 3-bromo-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-carbaldeído (Intermediário C9, etapa 2) (980 mg, 3,78 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (572 mg, 15,1 mmol). A mistura de reação foi agitada à RT de um dia para o outro. Após a conclusão da redução, HCl (4 M em dioxano, 9,46 mL, 37,8 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 1 h à RT. A mistura de reação foi neutralizada com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e concentradas sob pressão reduzida para gerar o composto titular que foi usado sem purificação na próxima etapa. UPLC-MS-1: Rt = 0,42 min; MS m/z $[M-H]^-$: 175,0/177,0.

Etapa 2: 3-Bromo-5-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-1H-pirazol

[0586] A uma solução de (3-bromo-1H-pirazol-5-il)metanol (Etapa 1, 1,00 g, 4,24 mmol) em DCM (20 mL) sob atmosfera inerte foram adicionados imidazol (822 mg, 12,1 mmol) e TBDMSCl (1,59 g, 10,6 mmol) e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com $NaHCO_3$ sat. aq. E extraída com EtOAc (x3). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano de 0 a 100%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,24 min; MS m/z $[M+H]^+$: 289,2/291,1.

Etapa 3: 3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)-1H-pirazol-3-il)piridina

[0587] A uma mistura de 3-bromo-5-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-1H-pirazol (Etapa 2, 800 mg, 2,06 mmol) e ácido piridin-3-ilborônico (506 mg, 4,12 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL) sob atmosfera inerte foram adicionados $PdCl_2$(dppf) (106 mg, 0,144 mmol) e Na_2CO_3 (2 M, 4,12 mL, 8,24 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 1 h. Então, a RM foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: [tBME/iPrOH 8/2] em tBME de 0 a 25%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,10 min; MS m/z $[M+H]^+$: 290,3.

Etapa 4: 3-(5-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-iodo-1H-pirazol-3-il)piridina

[0588] A uma solução de 3-(5-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-1H-pirazol-3-il)piridina (Etapa 3, 440 mg, 1,44 mmol) em acetonitrila (10 mL) sob atmosfera inerte foi adicionado NIS (406 mg, 1,80 mmol) e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à RT. A RM foi bruscamente arrefecida por adição de $Na_2S_2O_3$ (10% em água), extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma

solução sat. aq. de $NaHCO_3$, salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano de 0 a 100%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,26 min; MS m/z $[M+H]^+$: 416,2.

Etapa 5: 6-(5-(hidroximetil)-4-iodo-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

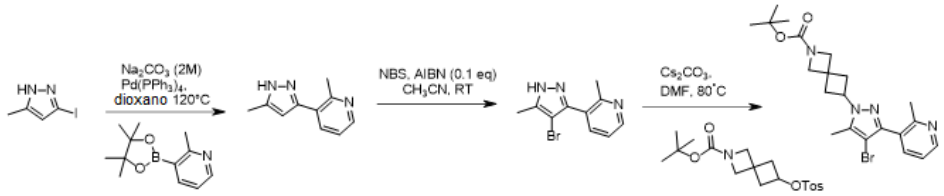
[0589] A uma solução de 3-(5-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-iodo-1H-pirazol-3-il)piridina (Etapa 4, 576 mg, 1,39 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (1356 mg, 4,16 mmol) e 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 561 mg, 1,52 mmol). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera inerte a 80 °C por 16 h. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano de 0 a 100%) para gerar o composto titular como o isômero desejado. UPLC-MS-1: Rt = 1,01 min; MS m/z $[M+H]^+$: 497,5.

Etapa 6: 6-(5-(cianometil)-4-iodo-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0590] A uma solução resfriada em gelo de 6-(5-(hidroximetil)-4-iodo-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 5, 170 mg, 0,31 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foram adicionados sob atmosfera inerte Ph_3P (170 mg, 0,65 mmol) e CBr_4 (215 mg, 0,65 mmol). A mistura de reação foi agitada por 60 min a 0-5 °C. A formação do intermediário de bromo foi confirmada por UPLC-MS. UPLC-MS-1: Rt = 1,27 min; MS m/z $[M+H]^+$: 559/561. A mistura de reação acima foi lentamente adicionada sob atmosfera inerte a uma solução resfriada em gelo de KCN (301 mg, 4,62 mmol) em DMF (5 mL). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro permitindo

que a temperatura aumentasse lentamente até a RT. A mistura de reação foi particionada entre tBME e água. A camada orgânica foi extraída duas vezes com tBME. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: [tBME/ CH_3OH 9/1] em n-heptano de 0 a 100%) para gerar o composto titular. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 - 8,95 (m, 1H), 8,65 - 8,61 (m, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,02 -3,86 (m, 4H), 2,77 - 2,71 (m, 4H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1,11 min; MS m/z $[M+H]^+$: 506,1.

Intermediário C13: 6-(4-bromo-5-metil-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: 2-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)piridina

[0591] 3-Iodo-5-metil-1H-pirazol (1,50 g, 7,21 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,05 g, 9,30 mmol) e Na_2CO_3 (2,0 M em água, 10,8 mL, 21,6 mmol) foram adicionados em 1,4-dioxano (60 mL) e a mistura de reação foi desgaseificada por 5 min. $Pd(PPh_3)_4$ (0,42 g, 0,36 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 120 °C por 15 h. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com água gelada e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH a 0-1,5% em CH_2Cl_2) para obter o produto desejado. LCMS-1: Rt = 1,19 min. MS m/z $[M+H]^+$: 174,31.

Etapa 2: 3-(4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina

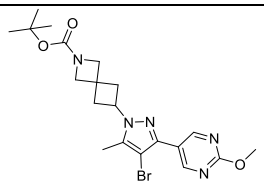
[0592] A uma solução de 2-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)piridina

(Etapa 1, 0,50 g, 2,89 mmol) em CH_3CN a 0 °C foi adicionado AIBN (0,047 g, 0,28 mmol). A mistura foi agitada por 5 min, N-bromosuccinimida (0,62 g, 3,47 mmol) foi adicionado em porções e a RM foi agitada à RT por 2 h. Após a conclusão da reação, a RM foi vertida em água gelada extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo para produzir um produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-1: Rt = 1,26 min. MS m/z $[M+H]^+$: 252/254.

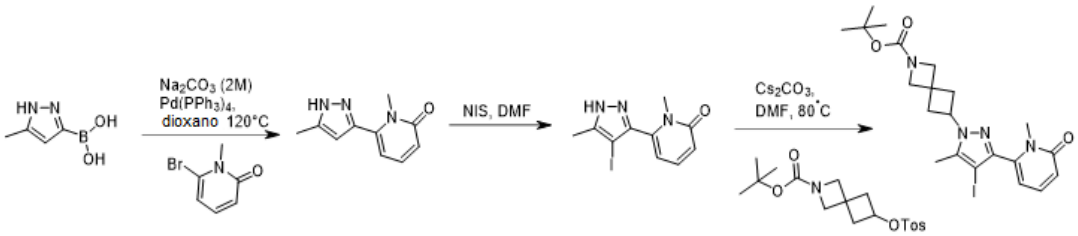
Etapa 3: 6-(4-bromo-5-metil-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0593] Cs_2CO_3 (1,93 g, 5,95 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-(4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpiridina (Etapa 2, 0,60 g, 2,38 mmol) em DMF (6 mL) e agitado por 10 min. 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 0,87 g, 2,38 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 15 h. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc a 0-20% em Hexano) para gerar o produto desejado 6-(4-bromo-5-metil-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila: RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); LCMS-1: Rt = 1,62 min. MS m/z $[M+H]^+$: 447,3/449,3 e 6-(4-bromo-3-metil-5-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila: LCMS-1: Rt = 1,83 min. MS m/z $[M+H]^+$: 447,3/449,3.

[0594] O seguinte intermediário C14 foi preparado com o uso de métodos análogos ao método usado na preparação do Intermediário C13 de blocos de construção comercialmente disponíveis.

Intermediário	Estrutura	Precursor	Dados de caracterização
C14	 6-(4-bromo-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila	de ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borônico (Etapa 1)	LCMS-1: Rt = 1,91 min. MS m/z $[M+H]^+$: 464,3/466,3.

Intermediário C15: 6-(4-bromo-5-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: 1-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

[0595] Ácido 3-metil-1H-pirazol-5-borônico (1,00 g, 8,00 mmol), 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 6,60 mmol), Na_2CO_3 (2,0 M em água, 9,90 mL, 19,7 mmol) foram colocados em 1,4-dioxano (30 mL) e a mistura de reação foi desgaseificada por 10 min. $Pd(PPh_3)_4$ (0,27 g, 0,24 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 110 °C por 20 h. Á RM foi diluída em água gelada e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH a 0-8% em CH_2Cl_2) para gerar o produto desejado. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,0 (br, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,64

(s, 3H), 2,41 (s, 3H).

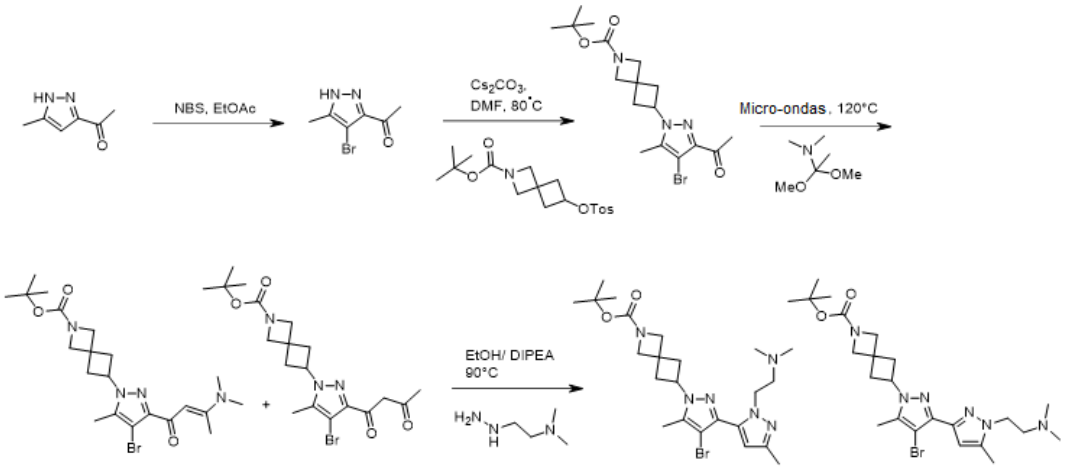
Etapa 2: 6-(4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

[0596] A uma solução de 1-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2(1H)-ona (Etapa 1, 0,48 g, 2,52 mmol) em DMF seco (25 mL) resfriada a -20 °C foi adicionada N-iodosuccinimida (0,57 g, 2,52 mmol) em porções e a mistura de reação foi agitada por 4 h. A mistura de reação foi vertida em água gelada, extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. aq. de $Na_2S_2O_3$, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo para produzir o produto desejado que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-1: Rt = 1,36 min. MS m/z $[M+H]^+$: 316,1.

Etapa 3: 6-(4-iodo-5-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0597] A uma solução de 6-(4-iodo-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Etapa 2, 0,53 g, 1,68 mmol) e 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 0,68 g, 1,85 mmol) em CH_3CN (35 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (0,60 g, 1,85 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 70-75 °C por 16 h. A mistura de reação foi vertida em água e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH a 0-7% em CH_2Cl_2) para gerar o produto desejado: RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,9 (m 2H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). LCMS-1: Rt = 1,71 min. MS m/z $[M+H]^+$: 511,3. O outro regioisômero 6-(4-bromo-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila também foi isolado; LCMS-Pir-1:Rt = 1,78 min, MS m/z $[M+H]^+$: = 511,8.

Intermediários C16 e C17: 6-(4-bromo-2'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (C16) e 6-(4-bromo-1'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (C17)



Etapa 1: 1-(4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona

[0598] Uma solução de 1-(5-metil-1H-pirazol-3-il) etanona ([17357-74-3], 963 mg, 7,45 mmol) e N-bromosuccinimida (2,38 g, 13,4 mmol) em EtOAc (30 mL) foi agitada à RT de um dia para o outro sob argônio. A mistura de reação foi vertida em uma solução aquosa de tiossulfato de sódio a 10% e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados para gerar o composto titular como um sólido branco. UPLC-MS-1: Rt = 0,64 min; MS m/z $[M+H]^+$: 201,0/203,0.

Etapa 2: 6-(3-acetil-4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0599] A uma solução de 1-(4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (Etapa 1, 1,63 g, 7,79 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionado carbonato de césio (6,34 g, 19,5 mmol), 6-(tosilóxi)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Intermediário C2, 3,72 g, 10,1 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 80 °C sob argônio por 16 h. A RM foi vertida em água e extraída com EtOAc (x2), os extratos

orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano de 0 a 30%) para gerar o composto titular como um sólido branco. UPLC-MS-1: Rt = 1,17 min; MS m/z $[M+H]^+$: 398,2/400,2.

Etapa 3: 6-(4-bromo-3-(3-(dimetilamino)but-2-enoil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila e 6-(4-bromo-5-metil-3-(3-oxobutanoil)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0600] Uma solução de 6-(3-acetil-4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 2, 700 mg, 1,71 mmol) em *N*,*N*-dimetilacetamida dimetil acetal (84 mL, 24,6 mmol) foi lavada com argônio e agitada a 120 °C sob irradiações de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 4%) para gerar uma mistura dos compostos titulares. UPLC-MS-1: Rt = 1,06 e 1,14 min; MS m/z $[M+H]^+$; 467,3/469,3 e 440,2/442,2.

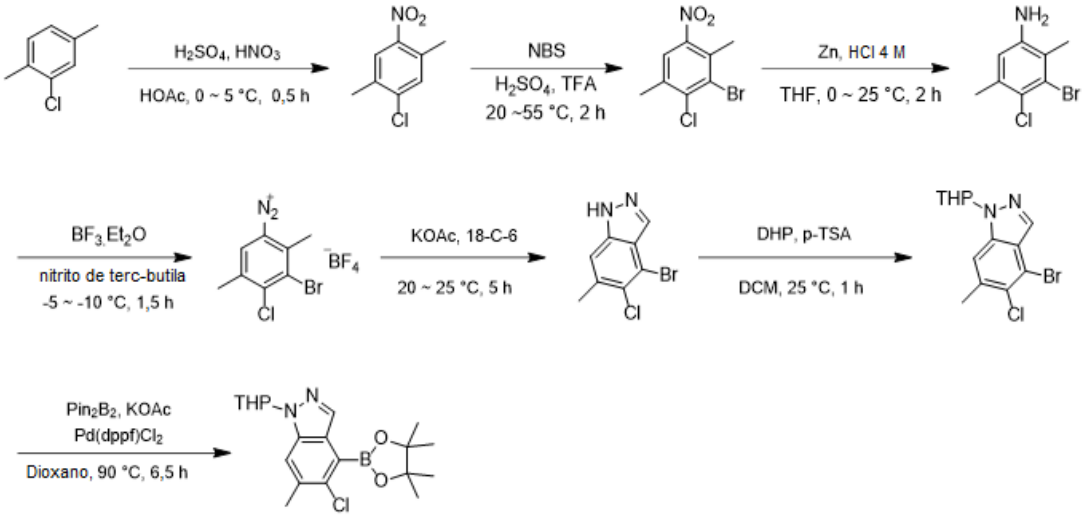
Etapa 4: Intermediário C16: 6-(4-bromo-2'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila e Intermediário C17: 6-(4-bromo-1'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila

[0601] Uma mistura de 6-(4-bromo-3-(3-(dimetilamino)but-2-enoil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila e 6-(4-bromo-5-metil-3-(3-oxobutanoil)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila (Etapa 3, 2,50 mmol), di-cloridrato de 2-(dimetilamino)etil-hidrazina (330 mg, 1,87 mmol) e DIPEA (0,65 mL, 3,75 mmol) em EtOH (8 mL) foi agitada a 80 °C por 45 min. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram

lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: MeOH em CH_2Cl_2 de 0 a 10%) para gerar o 6-(4-bromo-2'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila como o primeiro isômero de eluição: UPLC-MS-1: Rt = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$; 507,3/509,3. A coluna foi adicionalmente eluída para gerar uma mistura dos compostos titulares que foi adicionalmente purificada por SFC (SFC-1; fase móvel: MeOH a 0 a 15% em CO_2) para gerar 6-(4-bromo-1'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butila: UPLC-MS-1: Rt = 0,93 min; MS m/z $[M+H]^+$; 507,3/509,3.

Intermediários de Indazóis: Intermediários D

Intermediário D1: 5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol



Etapa 1: 1-cloro-2,5-dimetil-4-nitrobenzeno

[0602] A uma solução resfriada em gelo de 2-cloro-1,4-dimetilbenzeno (3,40 kg, 24,2 mol) em AcOH (20,0 l) foi adicionado H_2SO_4 (4,74 kg, 48,4 mol, 2,58 l) seguido por uma adição por gotejamento (funil de gotejamento) de uma solução fria de HNO_3 (3,41 kg, 36,3 mol, 2,44 l, 67,0% de pureza) em H_2SO_4 (19,0 kg, 193 mol, 10,3

l). A mistura de reação foi, então, deixada em agitação a 0 - 5 °C por 0,5 h. A mistura de reação foi vertida lentamente em gelo moído (35,0 l) e o sólido amarelo se precipitou. A suspensão foi filtrada e a torta foi lavada com água (5,00 l x 5) para gerar um sólido amarelo que foi suspenso em MTBE (2,00 l) por 1 h, filtrada e seca para gerar o composto titular como um sólido amarelo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 2: 3-bromo-2-cloro-1,4-dimetil-5-nitrobenzeno

[0603] A uma solução resfriada de 1-cloro-2,5-dimetil-4-nitrobenzeno (Etapa 1, 2,00 kg, 10,8 mol) em TFA (10,5 l) foi lentamente adicionado H_2SO_4 concentrado (4,23 kg, 43,1 mol, 2,30 l) e a mistura de reação foi agitada a 20 °C. NBS (1,92 kg, 10,8 mol) foi adicionado em pequenas porções e a mistura de reação foi aquecida a 55 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada a 25 °C, então, vertida em solução de gelo moído para obter a um precipitado branco pálido que foi filtrado através de vácuo, lavada com água fria e seca sob vácuo para gerar o composto titular como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. RMN de (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 3: 3-bromo-4-cloro-2,5-dimetilanilina

[0604] A uma solução resfriada com gelo de 3-bromo-2-cloro-1,4-dimetil-5-nitrobenzeno (Etapa 2, 2,75 kg, 10,4 mol) em THF (27,5 l) foi adicionado HCl (4 M, 15,6 l), então, Zn (2,72 kg, 41,6 mol) em pequenas porções. A mistura de reação foi deixada em agitação a 25 °C por 2 h. A mistura de reação foi basificada por adição de uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ (até pH = 8). A mistura foi diluída com EtOAc (2,50 l) e vigorosamente agitada por 10 min e, então, filtrada através de um bloco de celite. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi reextraída com EtOAc (3,00 l x 4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10,0 l), secas (Na_2SO_4), filtradas e

concentradas sob vácuo para gerar o composto titular como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Etapa 4: Tetrafluoroborato de 3-bromo-4-cloro-2,5-dimetilbenzenodiazônio

[0605] $BF_3.Et_2O$ (2,00 kg, 14,1 mol, 1,74 l) foi dissolvido em DCM (20,0 l) e resfriado a -5 a -10 °C sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de 3-bromo-4-cloro-2,5-dimetilanilina (Etapa 3, 2,20 kg, 9,38 mol) em DCM (5,00 l) foi adicionada à mistura de reação acima e agitada por 0,5 h. Nitrito de terc-butila (1,16 kg, 11,3 mol, 1,34 l) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 1,5 h. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostrou que o material de partida (R_f = 0,45) foi completamente consumido. MTBE (3,00 l) foi adicionado à mistura de reação para gerar um precipitado amarelo, que foi filtrado através de vácuo e lavado com MTBE frio (1,50 l x 2) para gerar o composto titular como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

Etapa 5: 4-bromo-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol

[0606] A éter de 18-coroa-6 (744 g, 2,82 mol) em clorofórmio (20,0 l) foi adicionado KOAc (1,29 kg, 13,2 mol) e a mistura de reação foi resfriada a 20 °C. Então, tetrafluoroborato de 3-bromo-4-cloro-2,5-dimetilbenzenodiazônio (Etapa 4, 3,13 kg, 9,39 mol) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi, então, deixada em agitação a 25 °C por 5 h. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi vertida em água gelada (10,0 l), e a camada aquosa foi extraída com DCM (5,00 l x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ (5,00 l), salmoura (5,00 l), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo para gerar o composto titular como um sólido amarelo. RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,42 (br s, 1H),

8,04 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 2,58 (s, 3H). UPLC-MS-1: Rt = 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$; 243/245/247.

Etapa 6: 4-bromo-5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

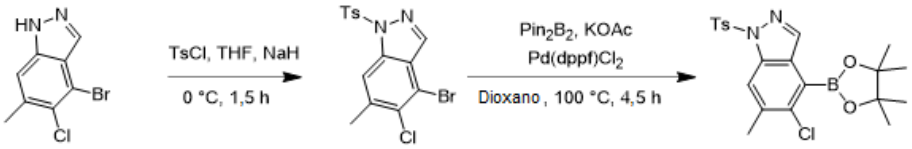
[0607] A uma solução de PTSA (89,8 g, 521 mmol) e 4-bromo-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol (Etapa 5, 1,28 kg, 5,21 mol) em DCM (12,0 l) foi adicionado DHP (658 g, 7,82 mol, 715 mL) por gotejamento a 25 °C. A mistura foi agitada a 25 °C por 1 h. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi diluída em água (5,00 l) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi reextraída com DCM (2,00 l). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ (1,50 l), salmoura (1,50 l), secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: Éter de petróleo/EtOAc de 100/1 a 10/1) para gerar o composto titular como um sólido amarelo. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,60 - 1,56 (m, 2H). UPLC-MS-6: Rt = 1,32 min; MS m/z $[M+H]^+$; 329,0/331,0/333,0.

Etapa 7: 5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol

[0608] Uma suspensão de 4-bromo-5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (Etapa 6, 450 g, 1,37 mol), KOAc (401 g, 4,10 mol) e B_2Pin_2 (520 g, 2,05 mol) em 1,4-dioxano (3,60 l) foi desgaseificada com nitrogênio por 0,5 h. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (55,7 g, 68,3 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 90 °C por 6 h. A mistura de reação foi filtrada através de diatomita e a torta do filtro foi lavada com EtOAc (1,50 l x 3). A mistura foi concentrada sob vácuo para gerar um óleo preto que foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: Éter de petróleo/ EtOAc de 100/1 a 10/1) para gerar o

produto desejado como óleo marrom. O resíduo foi suspenso em éter de petróleo (250 mL) por 1 h para obter um precipitado branco. A suspensão foi filtrada, seca sob vácuo para gerar o composto titular como um sólido branco. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,69 - 5,66 (m, 1H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 3,75 – 3,70 (m, 1H), 2,51 (d, 4H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,84 - 1,61 (m, 3H), 1,44 (s, 12H); UPLC-MS-6: Rt = 1,29 min; MS m/z $[M+H]^+$; 377,1/379.

Intermediário D2: 5-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-indazol



Etapa 1: 4-bromo-5-cloro-6-metil-1-tosil-1*H*-indazol

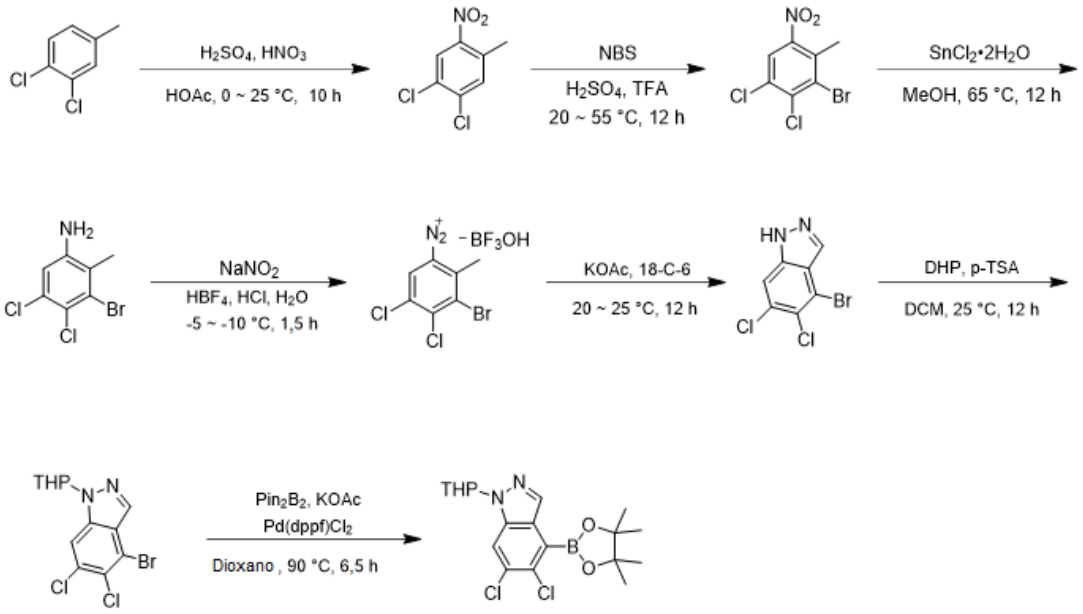
[0609] Uma solução agitada de 4-bromo-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol (Intermediário D1 Etapa 5, 240 g, 977 mmol) em THF (2,40 l) foi tratada com NaH (43,0 g, 1,08 mol, 60,0% de pureza) sob atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 min. Então, a mistura de reação foi tratada com TsCl (195 g, 1,03 mol) e agitada a 0 °C por 1 h. A reação foi bruscamente arrefecida com água (1,00 l), diluída e extraída com EtOAc (1,00 l x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi suspenso em MTBE (200 mL) por 20 min para gerar o composto titular como um sólido esbranquiçado. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). UPLC-MS-1: Rt = 1,42 min; MS m/z $[M+H]^+$; 399,1/401,1/403,1.

Etapa 2: 5-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-indazol

[0610] Uma suspensão de 4-bromo-5-cloro-6-metil-1-tosil-1*H*-

indazol (Etapa 1, 370 g, 925 mmol), KOAc (272 g, 2,78 mol) e B_2Pin_2 (470 g, 1,85 mol) em 1,4-dioxano (3,00 l) foi desgaseificada com nitrogênio por 30 min. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (75,6 g, 92,6 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 100 °C por 4 h. A mistura de reação foi filtrada através de diatomita e a torta filtrada foi lavada com EtOAc (1,50 l). O filtrado foi concentrado sob vácuo para gerar um óleo preto que foi filtrado através de sílica-gel e, então, o resíduo foi suspenso em EtOAc (500 mL) a 60 °C por 1 h. A mistura foi resfriada a 25 °C e o sólido se precipitou. O sólido foi filtrado e concentrado sob vácuo para gerar o composto titular como um sólido amarelo claro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 12H); UPLC-MS-7: Rt = 1,27 min; MS m/z $[M+H]^+$: 447,1/449,2.

Intermediário D3: 5,6-dicloro-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol



Etapa 1: 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzeno

[0611] O composto titular foi preparado por um método similar à Etapa 1 na síntese do Intermediário D1 substituindo-se 2-cloro-1,4-dimetilbenzeno por 1,2-dicloro-4-metilbenzeno. RMN de (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

Etapa 2: 3-bromo-1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzeno

[0612] O composto titular foi preparado por um método similar à Etapa 2 na síntese do Intermediário D1 substituindo-se 1-cloro-2,5-dimetil-4-nitrobenzeno por 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzeno. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

Etapa 3: 3-bromo-4,5-dicloro-2-metilanilina

[0613] A uma solução de 3-bromo-1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzeno (Etapa 2, 3,45 kg, 12,1 mol) em MeOH (27,0 l) foi adicionado $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (8,20 kg, 36,3 mol) e a mistura de reação foi agitada a 65 °C por 10 h. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 5:1 (R_f (material de partida) = 0,49, R_f (produto) = 0,22) mostrou que o material de partida foi completamente consumido e um novo ponto principal foi formado. O pH da mistura foi ajustado ao pH = 8 com solução aquosa de NaOH a 20,0% (p/p) (10,0 l) a 0-10 °C e a mistura foi extraída com EtOAc (5,00 l x 8). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (5,00 l x 2), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi triturado com éter de petróleo (2,00 l) a 25 °C por 12 h para gerar o composto titular como um sólido amarelo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,77 (s, 1H), 3,61 - 3,89 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 4: Trifluoro(hidróxi)borato de 3-bromo-4,5-dicloro-2-metilbenzenodiazônio

[0614] A uma solução resfriada em gelo de 3-bromo-4,5-dicloro-2-metilanilina (Etapa 3, 1,70 kg, 6,67 mol) em HCl (6 M, 17,4 l, 105 mmol) agitada por 30 min foi adicionada por gotejamento uma solução resfriada com gelo de $NaNO_2$ (506 g, 7,34 mol) em H_2O (1,20 l) mantendo, ao mesmo tempo uma temperatura de 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 1 h. HBF_4 (9,22 kg, 42,0 mol, 6,54 l, 40,0% de pureza) foi adicionada por gotejamento e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 min. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostrou que o material de partida (R_f = 0,39) foi consumido completamente, e um novo

ponto (R_f = 0,00) formado. O precipitado resultante foi filtrado através de vácuo, lavado com água fria (2,00 l) e MTBE (2,00 l) e, então, seco sob vácuo para obter um sólido amarelo pálido de sal de diazônio. O produto bruto foi triturado com MTBE (1000 mL) a 25 °C por 30 min para gerar o composto titular como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

Etapa 5: 4-bromo-5,6-dicloro-1*H*-indazol

[0615] O composto titular foi preparado por um método similar àquele do Intermediário D1, Etapa 5 substituindo-se tetrafluoroborato de 3-bromo-4-cloro-2,5-dimetilbenzenodiazônio por trifluoro(hidróxi)borato de 3-bromo-4,5-dicloro-2-metilbenzenodiazônio. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,71 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,94 (d, 1H); UPLC-MS-9: Rt = 1,18 min; MS m/z $[M+H]^-$: 262,9/264,9/266,8 /268,8.

Etapa 6: 4-bromo-5,6-dicloro-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

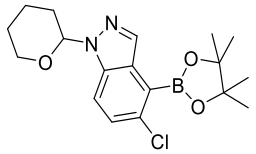
[0616] O composto titular foi preparado por um método similar à Etapa 6 na síntese do Intermediário D1 substituindo-se 4-bromo-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol por 4-bromo-5,6-dicloro-1*H*-indazol. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,91 - 5,88 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 2H); UPLC-MS-9: Rt = 1,55 min; MS m/z $[M+H]^+$: 349,1/351,0/353,0.

Etapa 7: 5,6-dicloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

[0617] O composto titular foi preparado por um método similar à Etapa 7 na síntese do Intermediário D1, Etapa 7 substituindo-se 4-bromo-5-cloro-6-metil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol por 4-bromo-5,6-dicloro-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,90 - 5,87 (m, 1H), 3,89 - 3,71 (m, 2H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 12H); UPLC-MS-9: Rt = 1,53 min;

MS m/z $[M+H]^+$: 395,3/397,3/399,3.

Intermediário D4: 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol



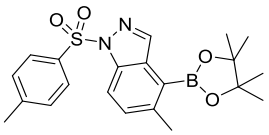
Etapa 1: 4-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

[0618] A uma solução de 4-bromo-5-cloro-1H-indazol (250 g, 1,08 mol, 1,00 eq) em DCM (2,50 l) foram adicionados p-TSA (9,30 g, 54,0 mmol, 0,05 eq) seguido por DHP (273 g, 3,24 mol, 296 mL, 3,00 eq). A mistura de reação resultante foi agitada a 25 °C por 1 h. A mistura foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ (1 l), lavada com salmoura e seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi triturado em éter de petróleo (500 mL) e coletado por filtração para gerar o produto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,28 min; MS m/z $[M+H]^+$; 315/317/319.

Etapa 2: 5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

[0619] Uma solução de 4-bromo-5-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (etapa 1) (320 g, 1,01 mol, 1,00 eq), B_2Pin_2 (283 g, 1,12 mol, 1,10 eq) e KOAc (299 g, 3,04 mol, 3,00 eq) em dioxano (1,39 l) foi desgaseificada com N2. Então, $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (24,8 g, 30,4 mmol, 0,03 eq) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 110 °C por 18 h. A mistura foi filtrada, a torta foi lavada com EtOAc (10 l) e o filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc in éter de petróleo de 0 a 50%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,35 min, MS m/z $[M+H]^+$: 363/365.

Intermediário D5: 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol



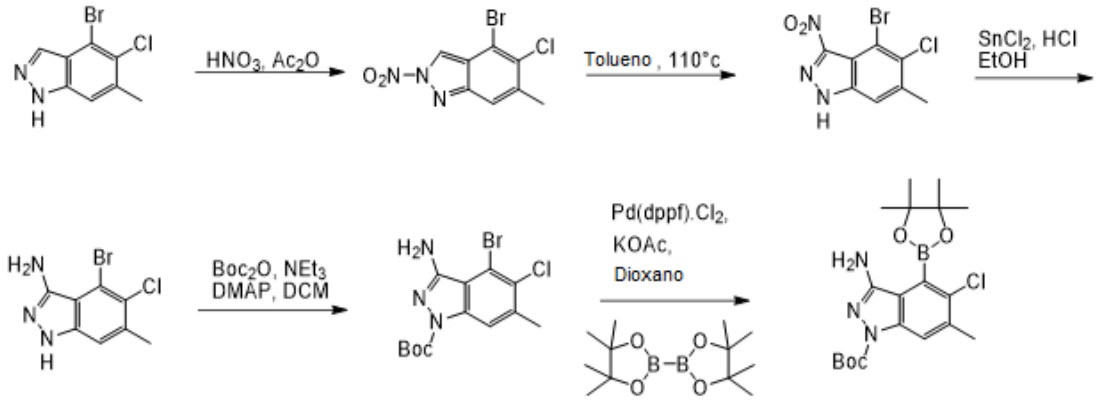
Etapa 1: 4-bromo-5-metil-1-tosil-1H-indazol

[0620] A uma solução resfriada em gelo de 4-bromo-5-metil-1H-indazol (5 g, 23,7 mmol) em THF (50 mL) sob atmosfera inerte foi adicionado NaH (1,90 g, 47,4 mmol), seguido por cloreto de tolueno-4-sulfonila (4,97 g, 26,1 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 1 h. A mistura de reação foi cuidadosamente bruscamente arrefecida a 0 °C com água e extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O resíduo bruto foi triturado com Et_2O e o precipitado branco foi filtrado, lavado com Et_2O frio e seco sob alto vácuo para gerar o composto titular como um sólido branco. UPLC-MS-1: Rt = 1,34 min; MS m/z $[M+H]^+$: 365/367.

Etapa 2: 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol

[0621] A uma solução de 4-bromo-5-metil-1-tosil-1H-indazol (etapa 1) (7,94 g, 21,7 mmol) em 1,4-dioxano (80 mL) sob atmosfera inerte foram adicionados BISPIN (11,04 g, 43,5 mmol), aduto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,89 g, 1,09 mmol) e KOAc (6,40 g, 65,2 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada, então, agitada a 100 °C por 16 h. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com água e extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi lavada com salmoura, então, seca com Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O resíduo bruto foi triturado com Et_2O, o precipitado branco foi filtrado, lavado com Et_2O frio e seco sob alto vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em c-hexano de 0 a 40%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,48 min; MS m/z $[M+H]^+$: 413.

Intermediário D6: 3-amino-5-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila



Etapa 1: 4-bromo-5-cloro-6-metil-2-nitro-2H-indazol

[0622] A uma solução de ácido nítrico fumegante (3,64 mL, 81 mmol) em anidrido acético (100 mL) foi adicionado a 0 °C 4-bromo-5-cloro-6-metil-1H-indazol (Intermediário D1, etapa 5, 5 g, 20,4 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 min. A mistura de reação foi vertida em uma mistura de gelo/água e o precipitado foi filtrado, lavado com água e seco sob pressão reduzida para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); UPLC-MS-5: Rt = 1,36 min; MS m/z [M-H]$^-$: 288,0/290,0.

Etapa 2: 4-bromo-5-cloro-6-metil-3-nitro-1H-indazol

[0623] Uma solução de 4-bromo-5-cloro-6-metil-2-nitro-2H-indazol (Etapa 1, 5,55 g, 17,4 mmol) em tolueno (100 mL) foi aquecida a 120 °C e agitada por 1 h. A mistura de reação foi resfriada à RT e o sólido foi filtrado, lavado com tolueno e seco sob pressão reduzida para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,58 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 2,57 (s, 3H); UPLC-MS-5: Rt = 1,13 min; MS m/z [M-H]$^-$: 288,0/290,0.

Etapa 3: 4-bromo-5-cloro-6-metil-1H-indazol-3-amina

[0624] A uma suspensão de 4-bromo-5-cloro-6-metil-3-nitro-1H-indazol (Etapa 2, 4,19 g, 14,3 mmol) em EtOH (160 mL) e ácido clorídrico (10,55 N, 27,1 mL, 286 mmol) foi adicionado cloreto de estanho (II) (13,5 g, 71,4 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, o

resíduo branco foi diluído com DCM (150 mL) e água (200 mL), resfriado a 0 °C e basificado com NaOH sólido até pH 9. A mistura turva foi extraída com DCM (3 x 500 mL), a fase orgânica seca (separador de fases) e concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto titular como um algodão rosa claro. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); UPLC-MS-5: Rt = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$: 260,1/262,0.

Etapa 4: 3-amino-4-bromo-5-cloro-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila

[0625] A uma suspensão de 4-bromo-5-cloro-6-metil-1H-indazol-3-amina (Etapa 3, 3,25 g, 12,5 mmol), trietilamina (3,48 mL, 24,95 mmol) e DMAP (0,38 g, 3,12 mmol) em DCM (70 mL) foi adicionado Boc-anidrido (3,13 g, 14,35 mmol) e a mistura de reação foi agitada à RT por 2,33 e um precipitado se formou. A mistura de reação foi filtrada para gerar 3-amino-4-bromo-5-cloro-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila como o produto principal: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,59 (s, 9H); UPLC-MS-5: Rt = 1,30 min; MS m/z $[M+H]^+$: 360,0/362,0. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado com $NaHCO_3$ sat. aq. E salmoura, a fase orgânica seca com um separador de fases e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30 dentro de 30 min) para gerar 3-amino-4-bromo-5-cloro-6-metil-2H-indazol-2-carboxilato de terc-butila: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,60 (s, 9H); UPLC-MS-5: Rt = 1,31 min; MS m/z $[M+H]^+$: 360,1/362,1.

Etapa 5: 3-amino-5-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila

[0626] Em um tubo vedado, uma solução de 3-amino-4-bromo-5-cloro-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butila (Etapa 4, 1,00 g,

2,77 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (2,82 g, 11,1 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,20 g, 0,28 mmol) e acetato de potássio (0,68 g, 6,93 mmol) em 1,4-dioxano (24 mL) foi agitada a 80 °C por 16 h. Mais bis-(pinacolato)-diboro (2,82 g, 11,1 mmol) e $PdCl_2$(dppf) (0,20 g, 0,28 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por mais 13,5 h. A mistura de reação foi filtrada, o filtrado concentrado sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia de fase normal (eluente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 40/60 dentro de 30 min) para gerar o composto titular. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,40 (s, 12H); UPLC-MS-5: Rt = 1,43 min; MS m/z $[M+H]^+$: 408,3/410,3.

Ensaios biológicos e dados biológicos

[0627] A atividade de um composto de acordo com a presente invenção pode ser avaliada pelos seguintes métodos *in vitro*.

Purificação de KRasG12C humano 1-169, biotinilado no *N*-terminal

[0628] Aminoácidos de KRASG12C humano (UniProtKB: P01116) M1–K169 foram expressos a partir de plasmídeo pCZ239 (SEQ ID NO: 1) em *E.coli* BL21 (DE3) na presença de um plasmídeo que codifica biotina-[acetil-CoA-carboxilase] ligase BirA (Sequência de Referência NCBI: NP_418404.1, aa 1-321, comprimento total) em meio de Luria-Bertani (LB) -suplementado com 25 µg/mL de canamicina, 34 µg/mL de cloranfenicol, 135 µM de biotina e isopropil β-D-1-tiogalactopiranosídeo 1 mM de um dia para o outro a 18 °C. As células foram colhidas por centrifugação e congeladas a -80 °C até o processamento adicional. As células foram descongeladas e ressuspensas em tampão A (Tris-HCl 20 mM pH8, NaCl 500 mM, imidazol 5 mM, TCEP 2 mM, glicerol a 10%) suplementado com 1 comprimido inibidor de protease/50 mL de tampão (EDTA Completo livre, Roche) e 15 µl de Turbonuclease (90% de pureza, 50KUN, ≥ 200,00 unidades/mL, Sigma) e incubadas por 20 min a 4 °C. As células foram lisadas por 4 passagens através de um Avestin

Emulsiflex a cerca de 20000 psi e resíduos insolúveis removidos por centrifugação e filtrados através de uma membrana Durapore de 0,45 µm (Millipore). A cromatografia de afinidade por metal imobilizado foi realizada com uma coluna HisTrap HP de 5 mL (GE) com tampão A e eluída com um gradiente linear em 10 volumes de coluna de tampão A substituído por imidazol 200 mM. As frações de proteína eluídas foram analisadas por Novex NuPage 4-12% PAGE. A etiqueta de afinidade foi removida por clivagem de protease HRV3C (protease HRV3C produzida internamente, mas também comercialmente disponível) durante a diálise contra o tampão A por 18 h a 4 °C e capturada por uma purificação IMAC reversa em uma coluna HisTrap HP de 5 mL. A proteína no fluxo passante foi submetida a uma etapa de polimento final em uma coluna de exclusão de tamanho de grau prep HiLoad 16/60 Superdex 200 pré-equilibrada com tampão SEC (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, GDP 1 µM). As frações positivas foram determinadas por análise PAGE (Novex NuPage 4-12 % BisTris). A massa correta foi determinada por LC-MS RP (Fase Reversa), e indicou biotinilação completa da proteína.

SEQ ID No:1 - sequência de DNA de plasmídeo pCZ239, sequência de codificação sublinhada

ATGCGTCCGGCGTAGAGGATCGAGATCGATCTCGATCCCGCGAA
ATTAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCC
CCTCTAGAAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACAT<u>ATG</u>
<u>AAAACACATCATCATCATCATCATGGTGGCGGCAGTGGCGGTGGC</u>
<u>TCAGGCGGTGGTTCTCTCGAGGTTCTGTTCCAGGGTCCGGGTTTG</u>
<u>AACGACATCTTCGAAGCTCAGAAGATCGAATGGCACGAGGGTGG</u>
<u>CGGTAGTGGTGGTGGCTCTATGACTGAATACAAGCTGGTTGTTGT</u>
<u>TGGTGCTTGTGGCGTTGGTAAGAGCGCACTGACCATCCAGCTCAT</u>
<u>TCAGAATCACTTCGTGGACGAGTACGACCCGACCATCGAAGATTC</u>
<u>TTACCGTAAACAGGTGGTTATTGATGGCGAAACCTGTCTGCTGGA</u>

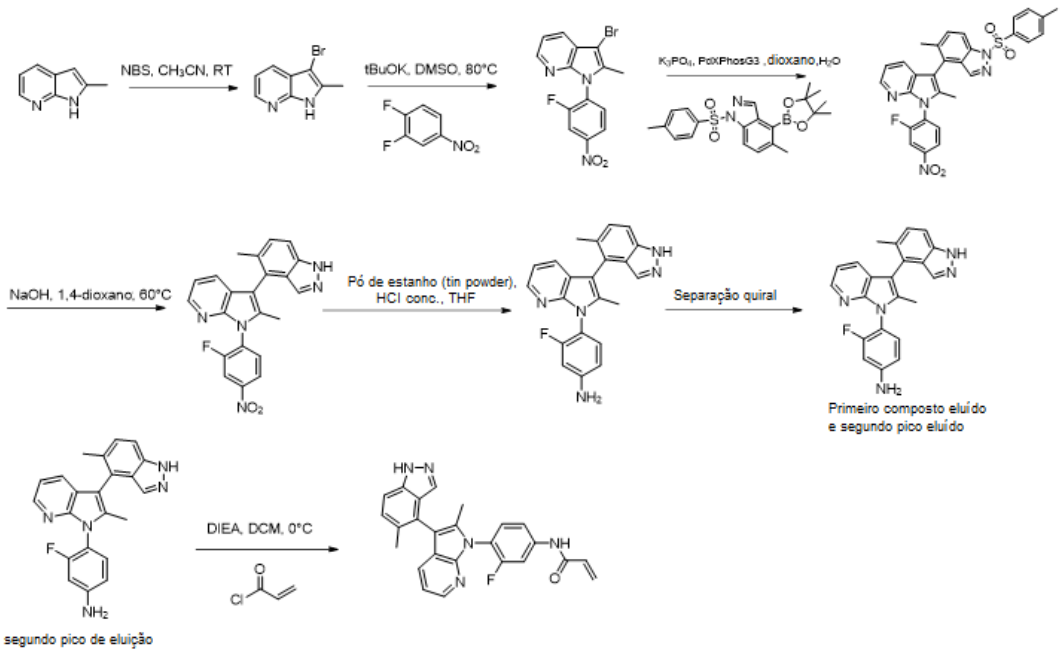
TATTCTGGACACTGCTGGTCAGGAAGAGTACTCCGCTATGCGTGA
TCAGTACATGCGTACTGGTGAAGGTTTCCTCTGCGTGTTCGCTAT
CAACAACACCAAGTCCTTCGAAGATATCCACCATTACCGTGAACA
GATCAAACGTGTGAAGGACAGCGAAGACGTGCCAATGGTTCTGGT
GGGCAACAAATGTGATCTCCCGAGCCGTACCGTTGACACCAAACA
GGCACAAGACCTGGCACGTTCCTACGGCATCCCATTCATTGAAAC
TAGCGCGAAGACTCGTCAGGGTGTGGACGACGCATTCTACACTCT
GGTGCGTGAAATTCGCAAGCACAAAGAGAAATAATGGTACCGAAT
TCGCGGCCGCCTGCAGCCTAGGCTGCTAAACAAAGCCCGAAAGG
AAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATAACTAGCATAAC
CCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTGCTGAAAG
GAGGAACTATATCCGGATTGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCG
GCGCATTAAGTGCAGCGTCAAAAGGGCGACACAAAATTTATTCTA
AATGCATAATAAATACTGATAACATCTTATAGTTTGTATTATATTTTG
TATTATCGTTGACATGTATAATTTTGATATCAAAAACTGATTTTCCC
TTTATTATTTTCGAGATTTATTTTCTTAATTCTCTTTAACAAACTAGA
AATATTGTATATACAAAAAATCATAAATAATAGATGAATAGTTTAATT
ATAGGTGTTCATCAATCGAAAAAGCAACGTATCTTATTTAAAGTGC
GTTGCTTTTTTCTCATTTATAAGGTTAAATAATTCTCATATATCAAG
CAAAGTGACAGGCGCCCTTAAATATTCTGACAAATGCTCTTTCCCT
AAACTCCCCCCATAAAAAAACCCGCCGAAGCGGGTTTTTACGTTA
TTTGCGGATTAACGATTACTCGTTATCAGAACCGCCCAGGGGGCC
CGAGCTTAAGACTGGCCGTCGTTTTACAACACAGAAAGAGTTTGT
AGAAACGCAAAAAGGCCATCCGTCAGGGGCCTTCTGCTTAGTTTG
ATGCCTGGCAGTTCCCTACTCTCGCCTTCCGCTTCCTCGCTCACT
GACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGC
TCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAA
CGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGA
ACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCC
CCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGG

CGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGA
AGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGA
TACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCAT
AGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCC
AAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTG
CGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACA
CGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAG
AGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGG
CTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCT
GCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATC
CGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAA
GCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTT
GATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGACGCGCGCG
TAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGCTTGCGCCGTCCCGT
CAAGTCAGCGTAATGCTCTGCTTTTAGAAAAACTCATCGAGCATCA
AATGAAACTGCAATTTATTCATATCAGGATTATCAATACCATATTTT
TGAAAAAGCCGTTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAG
TTCCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACT
CGTCCAACATCAATACAACCTATTAATTTCCCCTCGTCAAAAATAA
GGTTATCAAGTGAGAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTG
AGAATGGCAAAAGTTTATGCATTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGG
CCAGCCATTACGCTCGTCATCAAAATCACTCGCATCAACCAAACC
GTTATTCATTCGTGATTGCGCCTGAGCGAGGCGAAATACGCGATC
GCTGTTAAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAGTGCAACCGGCG
CAGGAACACTGCCAGCGCATCAACAATATTTTCACCTGAATCAGG
ATATTCTTCTAATACCTGGAACGCTGTTTTTCCGGGGATCGCAGTG
GTGAGTAACCATGCATCATCAGGAGTACGGATAAAATGCTTGATG
GTCGGAAGTGGCATAAATTCCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATC
TCATCTGTAACATCATTGGCAACGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAA
ACAACTCTGGCGCATCGGGCTTCCCATACAAGCGATAGATTGTCG

CACCTGATTGCCCGACATTATCGCGAGCCCATTTATACCCATATAA
ATCAGCATCCATGTTGGAATTTAATCGCGGCCTCGACGTTTCCCG
TTGAATATGGCTCATATTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTT
ATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTA
GAAAAATAAACAAATAGGGGTCAGTGTTACAACCAATTAACCAATT
CTGAACATTATCGCGAGCCCATTTATACCTGAATATGGCTCATAAC
ACCCCTTGTTTGCCTGGCGGCAGTAGCGCGGTGGTCCCACCTGA
CCCCATGCCGAACTCAGAAGTGAAACGCCGTAGCGCCGATGGTA
GTGTGGGGACTCCCCATGCGAGAGTAGGGAACTGCCAGGCATCA
AATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACTGGGCCTTTCGCCCGG
GCTAATTAGGGGGTGTCGCCCTTCGCTGAAGAATTGATCCCGGTG
CCTAATGAGTGAGCTAACTTACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCC
CGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAAT
CGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCCAG
GGTGGTTTTTCTTTTCACCAGTGACACGGGCAACAGCTGATTGCC
CTTCACCGCCTGGCCCTGAGAGAGTTGCAGCAAGCGGTCCACGC
TGGTTTGCCCCAGCAGGCGAAAATCCTGTTTGATGGTGGTTAACG
GCGGGATATAACATGAGCTGTCTTCGGTATCGTCGTATCCCACTA
CCGAGATGTCCGCACCAACGCGCAGCCCGGACTCGGTAATGGCG
CGCATTGCGCCCAGCGCCATCTGATCGTTGGCAACCAGCATCGC
AGTGGGAACGATGCCCTCATTCAGCATTTGCATGGTTTGTTGAAA
ACCGGACATGGCACTCCAGTCGCCTTCCCGTTCCGCTATCGGCT
GAATTTGATTGCGAGTGAGATATTTATGCCAGCCAGCCAGACGCA
GACGCGCCGAGACAGAACTTAATGGGCCCGCTAACAGCGCGATT
TGCTGGTGACCCAATGCGACCAGATGCTCCACGCCCAGTCGCGT
ACCGTCTTCATGGGAGAAAATAATACTGTTGATGGGTGTCTGGTC
AGAGACATCAAGAAATAACGCCGGAACATTAGTGCAGGCAGCTTC
CACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGCGGATAGTTAATGATCAG
CCCACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGCACCGCCGCTTTAC
AGGCTTCGACGCCGCTTCGTTCTACCATCGACACCACCACGCTGG

CACCCAGTTGATCGGCGCGAGATTTAATCGCCGCGACAATTTGCG
ACGGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAGGTGGCAACGCCAATCAG
CAACGACTGTTTGCCCGCCAGTTGTTGTGCCACGCGGTTGGGAAT
GTAATTCAGCTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTTCCCGCGTTTTC
GCAGAAACGTGGCTGGCCTGGTTCACCACGCGGGAAACGGTCTG
ATAAGAGACACCGGCATACTCTGCGACATCGTATAACGTTACTGG
TTTCACATTCACCACCCTGAATTGACTCTCTTCCGGGCGCTATCAT
GCCATACCGCGAAAGGTTTTGCGCCATTCGATGGTGTCCGGGATC
TCGACGCTCTCCCTTATGCGACTCCTGCATTAGGAAGCAGCCCAG
TAGTAGGTTGAGGCCGTTGAGCACCGCCGCCGCAAGGAATGGTG
CATGCAAGGAGATGGCGCCCAACAGTCCCCCGGCCACGGGGCCT
GCCACCATACCCACGCCGAAACAAGCGCTCATGAGCCCGAAGTG
GCGAGCCCGATCTTCCCCATCGGTGATGTCGGCGATATAGGCGC
CAGCAACCGCACCTGTGGCGCCGGTGATGCCGGCCACG

Preparação de: N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)acrilamida (Composto A)



Etapa 1: 3-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

[0629] A uma solução de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,63 g, 12,3 mmol) em acetonitrila (50 mL) foi adicionado NBS (2,19 g, 12,33

mmol) à RT. A mistura de reação foi agitada à RT por 1 h. A reação foi bruscamente arrefecida por adição de uma solução de tiossulfato de sódio a 10% (10 mL). A solução foi, então, extraída com EtOAc (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3x), salmoura, então, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. UPLC-MS-1: Rt = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$; 211/213.

Etapa 2: 3-bromo-1-(2-flúor-4-nitrofenil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

[0630] A uma solução de 3-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Etapa 1, 2,4 g, 11,37 mmol) em DMSO seco (20 mL) foi adicionado sob atmosfera inerte terc-butóxido de potássio (1,40 g, 12,5 mmol) e 1,2-difluoro-4-nitrobenzeno (1,81 g, 11,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 2 h. A reação foi bruscamente arrefecida por adição de água. A solução foi, então, extraída com EtOAc (3x). A fase orgânica foi lavada com salmoura, então, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em Heptano 0 a 30%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,24 min; MS m/z $[M+H]^+$; 350,0/352,1.

Etapa 3: 4-(1-(2-flúor-4-nitrofenil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metil-1-tosil-1H-indazol

[0631] A uma solução de 3-bromo-1-(2-flúor-4-nitrofenil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Etapa 2, 1,00 g, 2,86 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL)/água (2,8 mL) foi adicionado sob atmosfera inerte 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indazol (Intermediário D5) (1,41 g, 3,43 mmol) seguido por K_3PO_4 (1,21 g, 5,71 mmol) e, então, Pd-XPhos-G3 (0,24 g, 0,29 mmol). A mistura de reação foi agitada 3 h a 80 °C. A reação foi bruscamente arrefecida por adição de solução saturada de $NaHCO_3$. A solução foi, então, extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, então, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano 0 a 50%) para gerar o

composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,38 min; MS m/z $[M+H]^+$ 556,2

Etapa 4: 4-(1-(2-flúor-4-nitrofenil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metil-1H-indazol

[0632] A uma solução agitada de 4-(1-(2-flúor-4-nitrofenil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metil-1-tosil-1H-indazol (Etapa 3, 1,34 g, 2,41 mmol) em 1,4-dioxano (12 mL) foi adicionado NaOH (6,03 mL, 12,1 mmol) à RT. A mistura foi agitada a 60 °C por 3 h. A reação foi bruscamente arrefecida por adição de água. A solução foi, então, extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, então, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em Heptano 0 a 100%) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 1,11 min; MS m/z $[M+H]^+$ 402,2

Etapa 5: 3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)anilina

[0633] A uma solução de 4-(1-(2-flúor-4-nitrofenil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metil-1H-indazol (Etapa 4, 780 mg, 1,94 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados pó de estanho (807 mg, 6,80 mmol) e HCl conc. (0,59 mL, 19,43 mmol). A solução foi agitada a 70 °C por 4 h. A reação foi bruscamente arrefecida por adição de hidróxido de sódio e água. A solução foi, então, extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, então, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 0,93 min; MS m/z $[M+H]^+$ 372,4

Etapa 6: 3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)anilina

[0634] 3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)anilina como mistura de isômeros (454 mg) em IPA (30 mg/mL) foi separado por SFC quiral (coluna: Lux IC 5 µm; 250 x 21,2 mm; fase móvel: CO_2/IPA 55/45; taxa de fluxo: 50 mL/min; temperatura

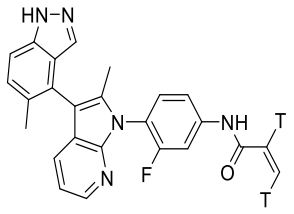
da coluna: 40 °C; contrapressão: 105 bar) para gerar 3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)anilina como primeiro isômero de eluição (SFC quiral analítica; coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel: CO_2/[IPA+isopropilamina a 1%]: 50/50; taxa de fluxo: 3 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar): Rt = 2,99 min e 3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)anilina como o segundo isômero de eluição (SFC quiral analítica; coluna: Chiralpak AD-H 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel: CO_2/[IPA+isopropilamina a 1%]: 50/50; taxa de fluxo: 3 mL/min; temperatura da coluna: 40 °C; contrapressão: 120 bar): Rt = 5,79 min. UPLC-MS-1: Rt = 0,92 min; MS m/z $[M+H]^+$ 372,2

Etapa 7: N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)acrilamida

[0635] A uma solução de 3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)anilina (Etapa 6, segundo pico de eluição,19 mg, 0,05 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foram adicionados DIPEA (0,03 mL, 0,15 mmol) e cloreto de acriloíla (4,57 µl, 0,06 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 4 h. MeOH foi adicionado à mistura e evaporado até secar. A reação foi bruscamente arrefecida por adição de solução saturada de $NaHCO_3$. A solução foi, então, extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica foi lavada com salmoura, então, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (eluente: EtOAc em n-heptano 0 a 100%) para gerar o composto titular. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 – 13,03 (m, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 1H), 7,79 – 7,45 (m, 5H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,54 – 6,45 (m, 1H), 6,40 – 6,32 (m, 1H), 5,90 – 5,83 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 3H), 2,09 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$ 426,4

Preparação de [acrilamida-2,3-$^3H_2$]-N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-

indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)acrilamida (Composto B):



Etapa 1: N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)propiolamida

[0636] A uma solução resfriada em gelo de 3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)anilina (Composto A, etapa 6 segundo pico de eluição) (50 mg, 0,14 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionada uma mistura de DIPEA (0,09 mL, 0,54 mmol), ácido propiônico (9,43 mg, 0,14 mmol) e anidrido propilfosfônico (50% em DMF, 0,16 mL, 0,27 mmol). A mistura de reação foi agitada à RT sob nitrogênio por 15 min. A mistura de reação foi vertida em uma solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e concentradas. O produto bruto foi purificado por SFC aquiral (coluna: Princeton PPU 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel: CO_2/MeOH: gradiente com MeOH a 24-29% em CO_2 durante 9,8 minutos; taxa de fluxo: 30 mL/min; temperatura da coluna: 36 °C; contrapressão: 120 bar) e repurificado por SFC aquiral (coluna: Princeton PPU 5 µm; 250 x 30 mm; fase móvel: CO_2/MeOH: gradiente com MeOH a 20-26% em CO_2 durante 9,8 minutos; taxa de fluxo: 30 mL/min; temperatura da coluna: 36 °C; contrapressão: 120 bar) para gerar o composto titular. UPLC-MS-1: Rt = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$ 424,4

Etapa 2: [acrilamida-2,3-$^3H_2$]-N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)acrilamida

[0637] N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)propiolamida (etapa 1) (3,20 mg, 7,56 µmol), catalisador Lindlar (6,57 mg), quinolina (11,8 µL, 12,90 mg, 99,6 µmol) foram suspensos em DMF (0,60 mL). A suspensão foi

desgaseificada três vezes no coletor de alto vácuo e agitada sob uma atmosfera de gás de trítio (355 GBq, 508 mbar de pressão inicial) por 80 min à temperatura ambiente (a pressão final foi de 505 mbar, não mais consumo de gás de trítio foi observado). O solvente foi removido a vácuo, e trítio lábil foi trocado por adição de metanol (0,70 mL), agitação da solução e remoção do solvente novamente sob vácuo. Esse processo foi repetido duas vezes. Finalmente, o sólido bem seco foi extraído com 5 mL de etanol e a suspensão foi filtrada através de uma membrana de náilon de 0,2 µm obtendo uma solução transparente e incolor. A pureza radioquímica foi determinada a 86% por HPLC (Waters Sunfire HPLC com detector de UV; coluna: C18 5 µm; 250 x 4,6 mm; fase móvel: A: água/B: acetonitrila, 0 min 10% de B, 10 min 95% de B, 14,5 min 95% de B, 15 min 10% de B; taxa de fluxo: 1 mL/min; temperatura da coluna: 30 °C). A purificação do produto bruto foi realizada por HPLC de fase reversa (Waters Sunfire; coluna: C18 5 µm; 250 x 10 mm; detecção UV 254 nM; fase móvel: A: água/B: MeOH, isocrático 62% de B; taxa de fluxo: 4,7 mL/min; temperatura da coluna: 25 °C). O composto alvo eluiu a 19,1 min. As frações de HPLC combinadas foram parcialmente reduzidas no evaporador giratório a 40 °C. Então, o produto foi extraído com um cartucho Phenomenex StrataX (polimérico de fase reversa de 33 µm, 100 mg, 3 mL; 8B-S100-EB) que foi eluído com 5 mL de etanol. O produto extraído continha o composto titular com uma atividade de 2,61 GBq e uma pureza radioquímica >99%. A atividade molar foi determinada como 2,12 TBq/mmol.

Quantificação bioquímica *in vitro* de modificação covalente de KRASG12C

[0638] Um ensaio de proximidade de cintilação (SPA) foi usado para determinar a potência dos compostos.

[0639] Esse ensaio mede a capacidade de o composto de teste competir com a sonda covalente radiomarcada para ligação e modificar

covalentemente KRASG12C.

[0640] O sinal a ser medido é gerado ligando-se uma diluição isotópica do radioligante covalente [[acrilamida-2,3-$^{3}H_{2}$]-N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)acrilamida (Composto B) (2,12 TBq/mmol) e seu análogo não marcado [N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)acrilamida (Composto A) ao KRasG12C (M1-K169, biotinilado no N-terminal) que é ligado a microesferas SPA através do acoplamento de biotina-estreptavidina. (consultar abaixo para síntese do Composto A e Composto B). Uma diluição em série dos compostos a serem testados é misturada com uma concentração fixa da sonda covalente radiomarcada antes da incubação com KRASG12C:GDP, conforme descrito abaixo. KRASG12C pode ser ligado pela sonda covalente radiomarcada (Composto B), resultando na luz sendo emitida a partir das microesferas ou ligado pelo composto de teste covalente que impede a geração de sinal.

[0641] Os ensaios foram executados com o uso de placas de 384 poços (781207/Greiner) em que uma coluna foi designada como o controle de sinal alto (sem inibição), e continha DMSO sem composto de teste, e outra coluna foi designada como controle de sinal baixo (inibição máxima) e não continha proteína. Diluições em série dos compostos a serem testados foram adicionadas à placa de ensaio (resultando em resposta à dose de 11 pontos duplicada com diluições de composto semi-log de 50 µM a 0,5 nM ou de 5 µM a 0,05 nM para os compostos mais potentes). Uma diluição isotópica 1/20 de sonda covalente marcada (Composto B) e não marcada (Composto A) foi preparada e adicionada a todos os poços na placa. A reação foi iniciada por adição de KRasG12C (M1-K169, biotinilada no N-terminal) aos compostos e incubada por 2 horas com agitação contínua permitindo a modificação total de KRasG12C com sonda ou compostos de teste.

Concentrações finais em um volume de ensaio de 40 µl foram KRasG12C 10 nM, radioligante 25 nM e ligante não marcado 475 nM. O tampão de ensaio continha Tris-HCl 20 mM pH 7,5 (Invitrogen), NaCl 150 mM (Sigma Aldrich), $MgCl_2$ 0,1 mM (Sigma Aldrich) e Tween-20 a 0,01% (Sigma Aldrich). Após a adição de 50 µl de uma suspensão de 400 µg/mL de microesferas de YSi revestidas com estreptavidina (Perkin Elmer), as placas foram incubadas por mais 30 min com agitação contínua antes da leitura das placas em um contador de cintilação (Topcount NXT 384 (Packard).

[0642] A avaliação foi realizada com o uso de software de análise de dados de ensaio (tal como o aplicativo de software Helios interno Novartis padrão, Novartis Institutes for BioMedical Research, não publicado) usando os métodos descritos em Formenko et al., *Robust Regression for high-throughput screening, Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2006, *82*, 31-37. Após a normalização de valores de atividade para os poços para % de inibição (% de inibição = [(alto controle-amostra)/ (alto controle-baixo controle)] x 100), o ajuste de IC_{50} foi realizado a partir das determinações duplicadas presentes em cada placa de acordo com Formenko et al., 2006.

[0643] A avaliação também pode ser realizada com o uso de software comercialmente disponível que é projetado para derivar valores de IC_{50} com o uso de ajustes de 4 parâmetros (por exemplo, GraphPad Prism, ajuste XL).

[0644] A titulação da versão não marcada da sonda, Composto A, nesse ensaio resultou em uma IC_{50} de 0,5 µM. Os valores de IC_{50}, por exemplos, 1 a 94 são tabulados na Tabela .2

[0645] Nota: Os valores de ponto final de teste de IC_{50} gerados desse modo podem, em princípio, ser usados para derivar constantes de velocidade de segunda ordem para os aglutinantes covalentes de acordo com um método descrito por *Miyahisa et al. 2015, Rapid*

Determination of the Specificity Constant of Irreversible Inhibitors (kinact/KI) by Means of an Endpoint Competition Assay, Angew. Chem, Int, Ed. Engl, 2015 Nov 16;54(47):14099-14102,).

[0646] Após isso, as constantes de velocidade podem ser derivadas aplicando a equação (k_{inact}/K)inibidor=(k_{inact}/K_I)sonda x [sonda]/IC50 com o uso de 0,5 uM como [sonda]. "(k_{inact}/K_I)sonda" , a constante de velocidade de segunda ordem para modificação de KRasG12C por essa sonda foi internamente determinada a ~5,000 M-1*s-1 para o ligante não marcado [N-(3-flúor-4-(2-metil-3-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)fenil)acrilamida (Composto A) com o uso de um ensaio baseado em MS (avaliando a % de modificação para uma gama de concentrações de composto e pontos no tempo).

Tabela 2: Atividades de KRASG12C *in vitro* tabuladas

Exemplo	Ensaio de Competição Covalente IC50 (μM)
1a	0,017
1b	0,444
2a	0,093
2b	> 50
3a	0,465
3b	1,2
4a	0,240
4b	45,0
5a	0,043
5b	15,0
6a	1,2
6b	> 50
7a	0,162
7b	> 5
8a	0,066
8b	2,9
9a	0,743
9b	> 50
10a	1,2
10b	> 50

Exemplo	Ensaio de Competição Covalente IC50 (μM)
21a	0,060
21b	15,0
22a	0,023
22b	> 50
23a	0,564
23b	13,9
24a	0,071
24b	> 50
25a	0,041
25b	7,8
26a	0,043
26b	45,6
27a	0,251
27b	19,9
28a	1,281
28b	> 50
29a	0,220
29b	15,0
30a	0,103
30b	> 50

11a	0,973
11b	> 50
12a	0,024
12b	6,1
13a	0,018
13b	14,8
14	0,310
15a	0,016
15b	4,8
16a	0,011
16b	23,4
17a	0,013
17b	14,6
18a	0,014
18b	> 50
19a	1,9
19b	> 50
20a	0,148
20b	12,5

31a	13,9
31b	0,374
32a	0,871
32b	> 50
33a	0,253
33b	> 50
34a	0,827
34b	> 50
35a	0,027
35b	15,0
36a	0,516
36b	> 50
37a	0,112
37b	> 50
38a	0,487
38b	> 50
39a	0,032
39b	> 5
40a	0,099
40b	> 50

41a	0,011
41b	0,941
42a	0,012
42b	1,2
43a	0,010
43b	2,9
44a	0,019
44b	> 5
45a	0,235
45b	> 50
46a	0,423
46b	> 50
47a	0,043
47b	23,4
48	0,049
49a	0,227

63a	0,088
63b	33,8
64a	0,055
64b	24,5
65a	0,046
65b	17,4
66a	0,240
66b	4,297
67a	0,202
67b	12,1
68a	0,059
68b	1,9
69a	0,009
69b	0,840
70a	0,030
70b	2,1

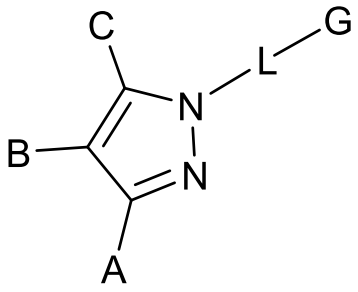
49b	5,384
50a	0,035
50b	4,240
51a	0,465
51b	36,1
52a	0,026
52b	2,810
53	0,320
54a	0,360
54b	> 50
55a	1,6
55b	> 50
56a	0,038
56b	> 50
57a	0,033
57b	3,2
58a	0,064
58b	> 5
59a	0,173
59b	>50
60a	0,051
60b	> 5
61a	0,027
61b	> 5
62a	0,045
62b	19,3

71a	0,101
71b	>5
72a	0,306
72b	23,954
73a	5,306
73b	> 50
74a	1,554
74b	> 50
75a	0,251
75b	> 50
76a	0,015
76b	13,3
77	0,195
78a	0,216
79a	0,092
80a	1,3
80b	0,008
81a	0,110
81b	2,6
82a	0,012
82b	0,712
83a	0,018
83b	4,0
84a	0,536
84b	> 50
85a	0,335
85b	21,6

86a	1,3
86b	> 50
87a	0,806
87b	> 50
88	13,5
89a	2,3
89b	25,5
90a	3,5
90b	> 50
91a	5,3
91b	25,3
92a	1,4
92b	43
93a	2,1
93b	9,5
94	2,3
86b	> 50
87a	0,806
87b	> 50
88	13,5
89a	2,3
89b	25,5
90a	3,5
90b	> 50
91a	5,3
91b	25,3
92a	1,4
92b	43
93a	2,1
93b	9,5
94	2,3

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I),



(I),

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo,

na qual

A é selecionado do grupo consistindo em:

(a) C_5-C_7-cicloalquileno, o qual é não substituído ou substituído com um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila;

(b) uma heterociclila insaturada com 5-7 membros contendo uma ligação dupla carbono-carbono e um átomo de oxigênio, como membro do anel, sendo que a dita heterociclila é não substituída ou substituída com um ou mais, de preferência, 1, 2 ou 3, substituintes, independentemente selecionados dentre flúor e C_1-C_4-alquila, de preferência, 1, 2 ou 3, C_1-C_4-alquila;

(c) C_6-C_{10} arila, a qual é não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 R^{A2};

(d) um anel heteroarila com 5-6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S, como membros do anel, sendo que o dito anel heteroarila é não substituído ou substituído em um ou mais (e.g., 1, 2 ou 3) átomos de carbono com R^{A3}, e sendo que um átomo de nitrogênio, quando presente no anel

heteroarila, é não substituído ou substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em: C_1-C_4-alquila, $–(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, C_3-C_6-cicloalquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_1-C_4-alquila, $-SO_2$-C_{3-4}-cicloalquila, $–(CH_2)_p$-Het^{py}, e $-(CH_2)_p–N(R^9)(R^{10})$;

(e) um anel heteroarila com 8-10 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou um anel hetero-bicíclico com 8-10 membros parcialmente saturado contendo de 1 a 3 heteroátomos ou grupos de heteroátomos independentemente selecionados dentre 0-3 átomos de nitrogênio, 0-2 átomos de oxigênio, 0-1 átomo de enxofre e 0-1 grupo $S(=O)_2$, no anel hetero-bicíclico, sendo que o dito anel heteroarila ou anel hetero-bicíclico é não substituído ou substituído em um átomo de carbono com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{A4}, e sendo que o anel hetero-bicíclico é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo e sendo que um átomo de nitrogênio, quando presente, é não substituído ou substituído com um substituinte, o qual é $–(CO)$-C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alquila, e sendo que a dita C_1-C_4-alquila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre ciano, hidróxi, oxo, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, Het^b e NR^9R^{10}; e

sendo que Het^b é um anel heterocíclico de 4 ou 5 ou 6-membros compreende de 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2, sendo que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono com um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, C_1-C_4-alcóxi-hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, flúor-C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e sendo que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e

sendo que o átomo nitrogênio, quando presente no Het^b, é ainda opcionalmente substituído com C_1-C_4-alquila, a qual é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi;

sendo que A é ligado ao resto do composto de Fórmula (I) por um átomo de carbono em A, o qual é sp^2 hibridizado;

sendo que

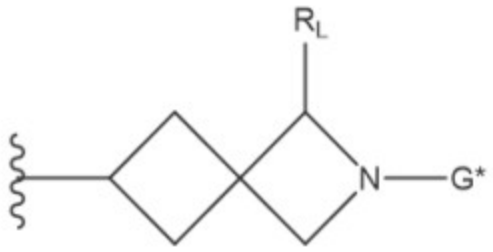
B é selecionado do grupo consistindo em B^1 e B^2,

sendo que B^1 é C_{6-10} arila, a qual é não substituída ou substituída com 1, 2, 3 ou 4 R^{Ba};

B^2 é uma heteroarila de 6-13 membros, a qual compreende 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, sendo que B^2 é não substituído ou substituído com 1, 2, 3 ou 4 R^{Bb};

C é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_3 alquila, C_3-C_5 cicloalquila, flúor-C_1-C_3 alquila, ciano, $–CH_2–CN$, $–CH(CN)-CH_3$, $–CH_2–OH$, $–CH(OH)-CH_3$ e halo;

L representa:



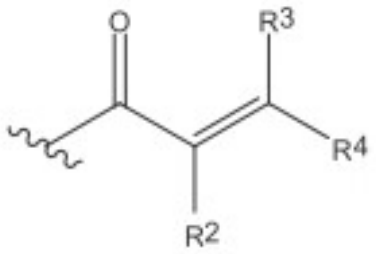
,

no qual

R_L é selecionado dentre hidrogênio, metila, etila, $–CH_2–CN$ e $–CH_2–OH$;

G* representa o ponto de ligação a G;

G representa:



no qual

R^2 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_3 alquila, -C(O)-C_1-C_3-alquila e flúor;

R^3 é hidrogênio;

R^4 é selecionado dentre hidrogênio, metila, $–CH_2F$, $–CH_2$-OCH_3 e $–CH_2$-$N(CH_3)_2$;

sendo que R^{A2} é independentemente selecionado do grupo consistindo em: NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquil-óxi, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquil-óxi, hidróxi-C_1-C_4-alquil-óxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10};

sendo que R^{A3} é independentemente selecionado do grupo consistindo em oxo, NR^9R^{10}, ciano, -$(CH_2)_p$-CN, halo, OH, hidróxi-C_1-C_4-alquila, –(COOH), –$(CH_2)_p$-COOH, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquil-óxi, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alquil-carbonil-óxi-C_1-C_4-alquil-óxi, hidróxi-C_1-C_4-alquil-óxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_1-C_4-alquila, -SO_2-C_{3-4}-cicloalquila, –$(CH_2)_{1-2}$-C_{3-4}-cicloalquila, Het^{py}, -$(CH_2)_p$-Het^{py}, –C(=O)-NR^9R^{10}, -$(CH_2)_p$-C(=O)NR^9R^{10}, $(CH_2)_p$–NR^9R^{10};

sendo que R^{A4} é independentemente selecionado do grupo consistindo em ciano, CO_2H, halo, C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila,

hidróxi, hidróxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquil-óxi, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, NR^9R^{10}, ($N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquila, ($N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquil-óxi, –(CO)-C_1-C_4-alquila, e $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquil-óxi–(CO)-C_1-C_4-alquila;

sendo que

p é 1 ou 2 ou 3;

R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

Het^{py} é um anel heterocíclico com 4, 5, 6 ou 7 membros saturados compreendendo um ou dois heteroátomos independentemente selecionados dentre O, N e S, ou compreendendo um grupo S-óxido (SO) ou S-dióxido (SO_2), e sendo que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituída com oxo em um átomo de carbono de, e sendo que o dito anel heterocíclico é opcionalmente ainda substituído em um ou mais átomos de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alcóxi, halo, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, e flúor-C_1-C_4-alquila, e sendo que o átomo de nitrogênio de, se presente, no dito heterociclo, é opcionalmente ainda substituído com R^{10};

ou Het^{py} é um anel heteroarila com 5 ou 6 membros, compreendendo 1, 2 ou 3 átomos nitrogênio e sendo que o dito anel heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais (e.g., 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados dentre NR^9R^{10}, –C(=O)-NR^9R^{10}, halo, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, flúor-C_1-C_4-alquila, ciano, OH, e C_1-C_4-alcóxi;

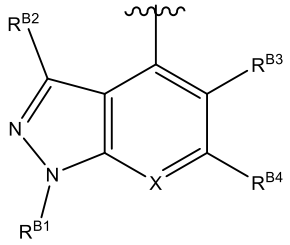
cada R^{Ba} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidróxi, NH_2, C_1-C_4-alquila e halo; e

cada R^{Bb} é independentemente selecionado do grupo

consistindo em C_1-C_4-alquila, ciclopropila, flúor-C_1-C_3-alquila, ciano, halo, NH_2 e C_1-C_3-alcóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que C é selecionado dentre C_1-C_3 alquila, flúor-C_1-C_3 alquila, CH_2–CN.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que B é:



,

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo,

na qual

X é N ou C-R^{B5};

R^{B1} é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{B2} é selecionado dentre hidrogênio, halo, C_1-C_4-alquila, ciclopropila e NH_2;

R^{B3} é selecionado dentre hidrogênio, halo, ciclopropila e C_1-C_4-alquila;

R^{B4} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo e C_1-C_4-alquila, ou R^{B3} e R^{B4} junto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel de 4-6 membros fundido ao anel aromático

contendo X;

R^{B5} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo e C_1-C_4-alquila.

4. Composto, de acordo reivindicação 3, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{B2} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, NH_2, e CH_3.

5. Composto, de acordo reivindicação 3 ou 4, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{B4} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, halo e C_1-C_4-alquila.

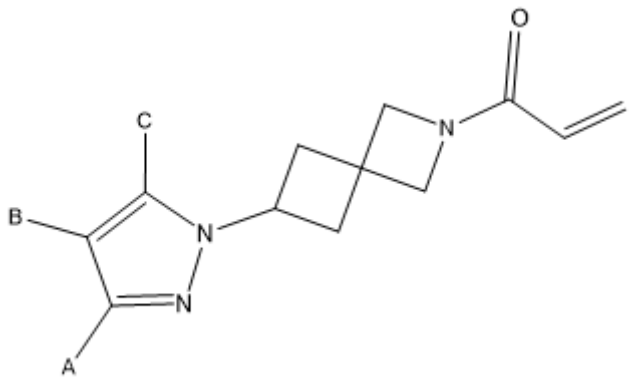
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{B1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e metila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{B3} é halo e R^{B4} é C_1-C_4-

alquila.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 7, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é CH ou N.

9. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Ia),



,

(Ia)

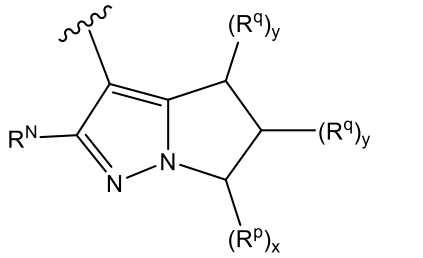
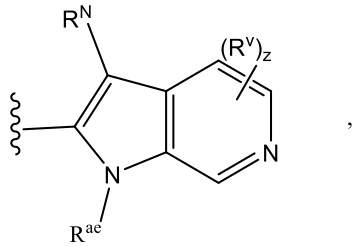
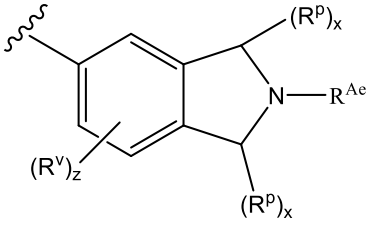
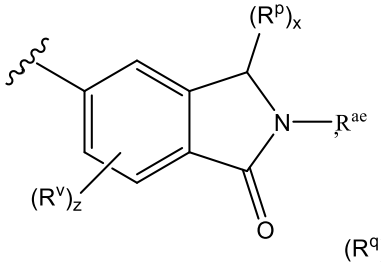
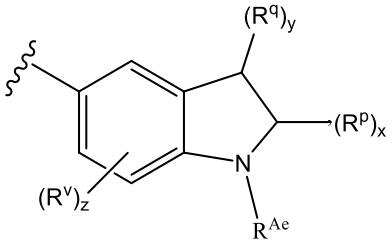
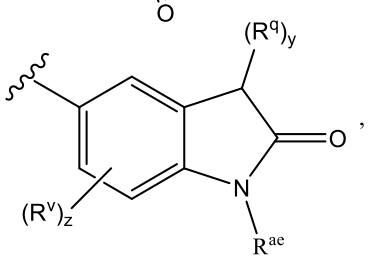
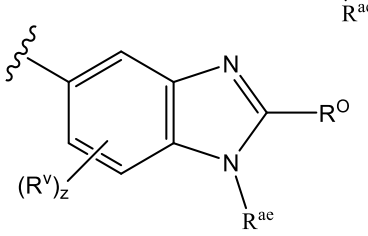
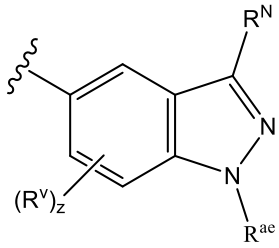
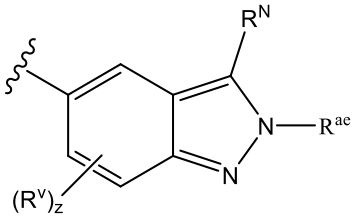
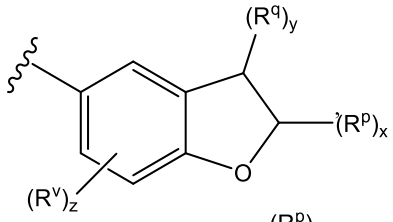
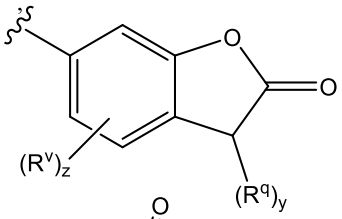
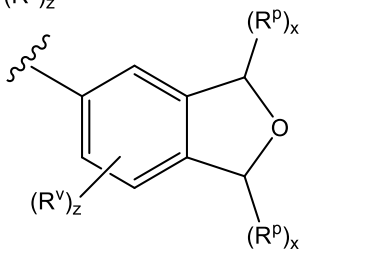
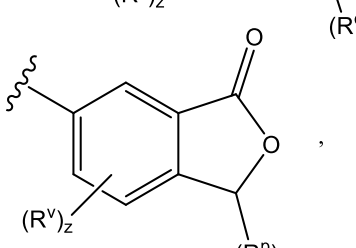
ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo,

na qual

A, B e C são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

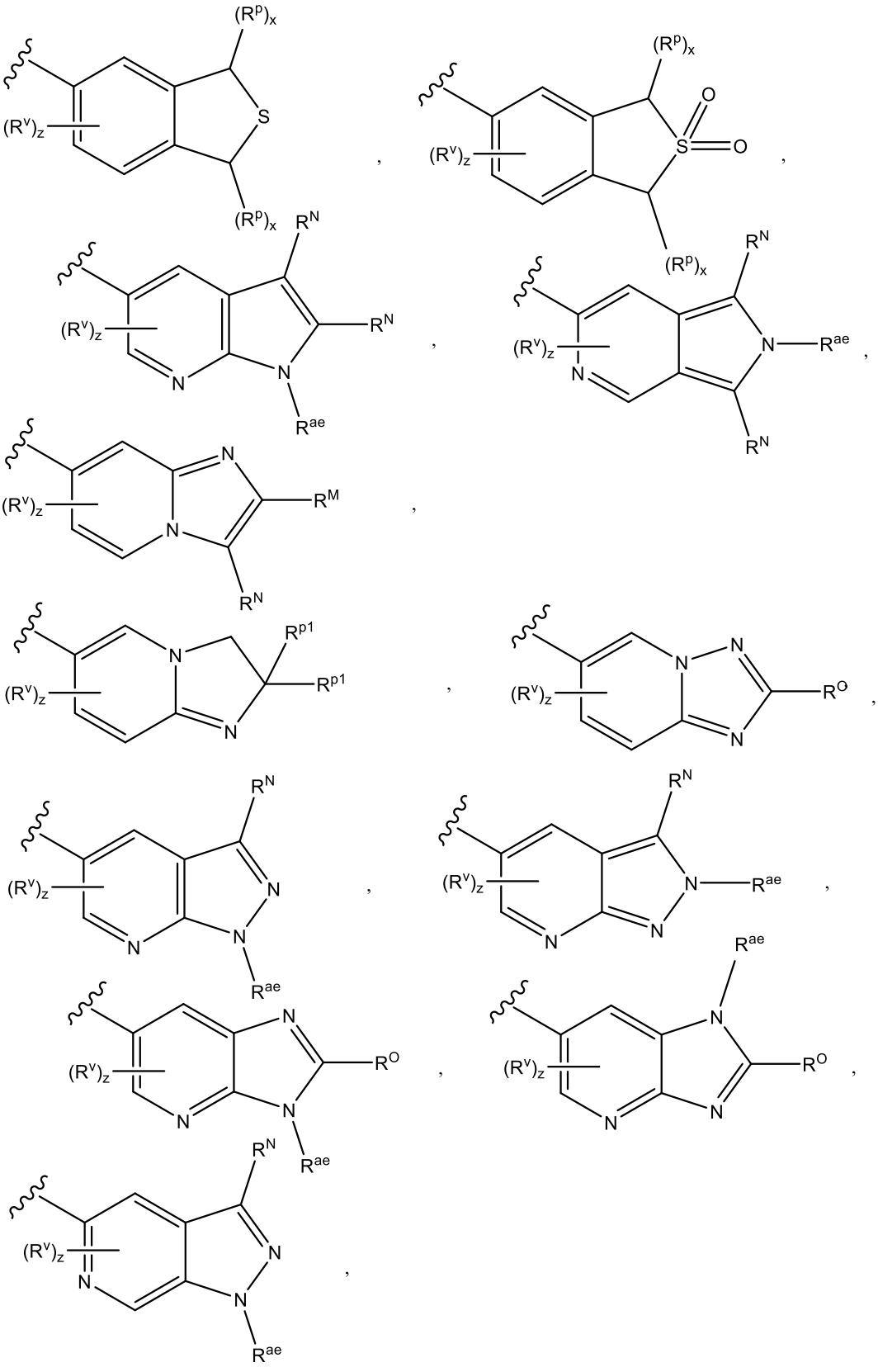
10. Composto, de Fórmula (I) ou de Fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é

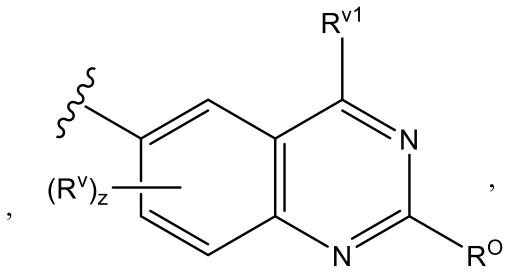
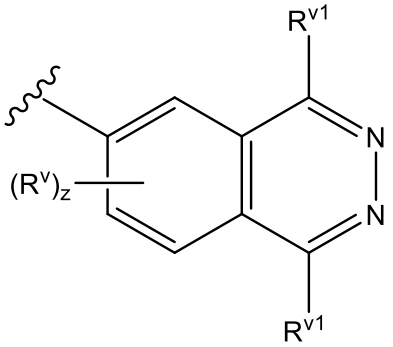
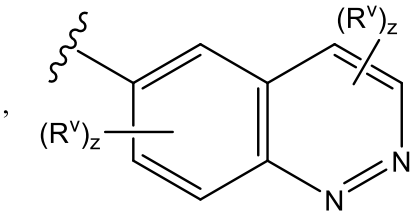
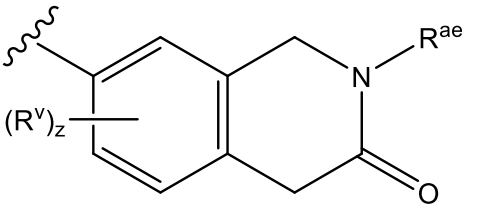
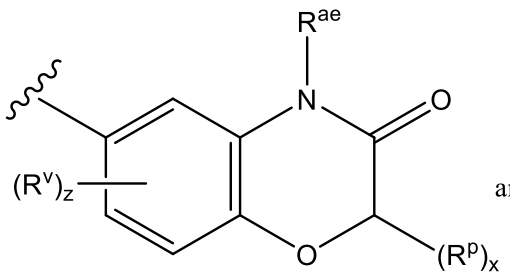
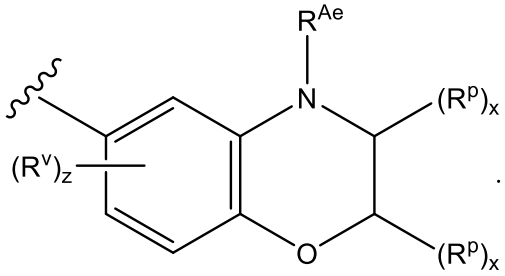
selecionado do grupo consistindo em:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,








and


nas quais

y é 0,1 ou 2;

x é 0, 1 ou 2;

z é 0, 1 ou 2;

R^O é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, NR^9R^{10}, $R^9R^{10}N$-C_1-C_4-alquil-óxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, hidróxi-C_1-C_4-alquil-óxi e C_1-C_4-alquila;

R^M é hidrogênio, halo ou C_1-C_4-alquila, sendo que a dita alquila é opcionalmente substituída por OH, C_1-C_4-alcóxi ou NR^9R^{10};

R^N é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, ou halo ou flúor-C_1-C_4-alquila;

R^q é independentemente selecionados do grupo consistindo em C_1-C_4-alquila, hidróxi, C_1-C_4-alcóxi e NR^9R^{10};

R^p é C_1-C_4-alquila;

cada R^{p1} é independentemente selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^v é independentemente selecionado dentre halogênio, C_1-C_4-alquila e flúor-C_1-C_4-alquila;

R^{ae} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_4-alquila, sendo que a dita alquila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionado dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, Het^b e NR^9R^{10};

R^{Ae} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, –(CO)-C_1-C_4-alquila e C_1-C_4-alquila sendo que a C_1-C_4alquila em cada instância é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionado dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, Het^b e NR^9R^{10};

sendo que

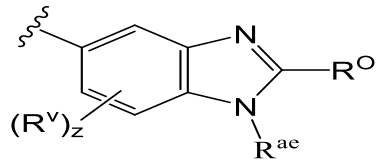
R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

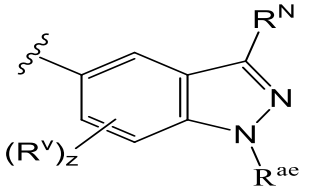
R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

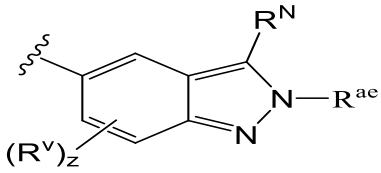
sendo que Het^b é um anel heterocíclico com 4 ou 5 ou 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2, sendo que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em um átomo de carbono com um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e sendo que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e sendo que o átomo de nitrogênio, quando presente,

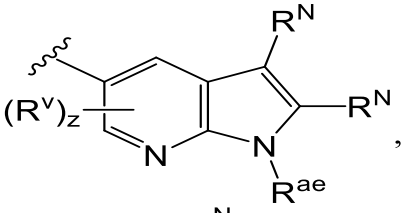
em Het^b é opcionalmente ainda substituído com C_1-C_4-alquila a qual é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi.

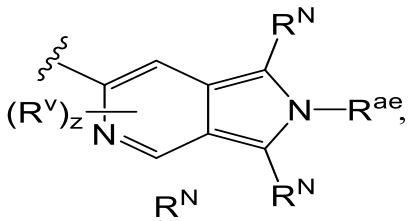
11. Composto de Fórmula (I) ou de Fórmula (Ia), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é selecionado do grupo consistindo em:

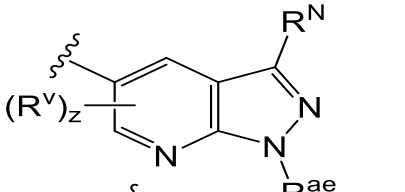

,

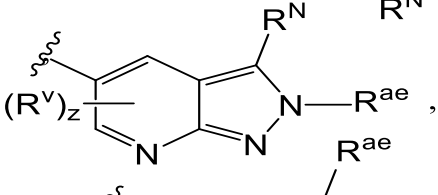

,

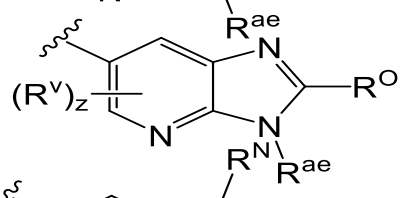

,

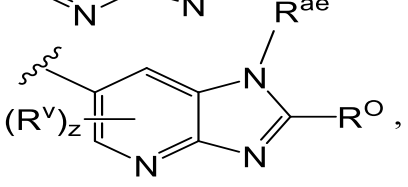

,

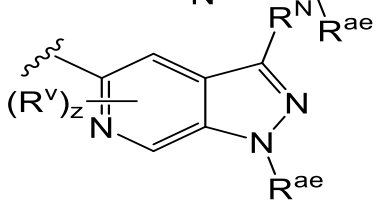

,

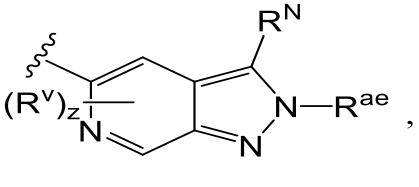

,


,


,


,


and


,

nos quais

z é 0, 1 ou 2;

R^v é independentemente selecionado dentre halogênio, C_1-C_4-alquila e flúor-C_1-C_4-alquila;

R^N é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, ou halo ou flúor-C_1-C_4-alquila;

R^O é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, NR^9R^{10}, $N(R^9)(R^{10})$-C_1-C_4-alquil-óxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, hidróxi-C_1-C_4-alquil-óxi e C_1-C_4-alquila;

R^{ae} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_4-alquila, sendo a dita alquila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes selecionado dentre ciano, hidróxi, flúor, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquil-óxi, Het^b e NR^9R^{10};

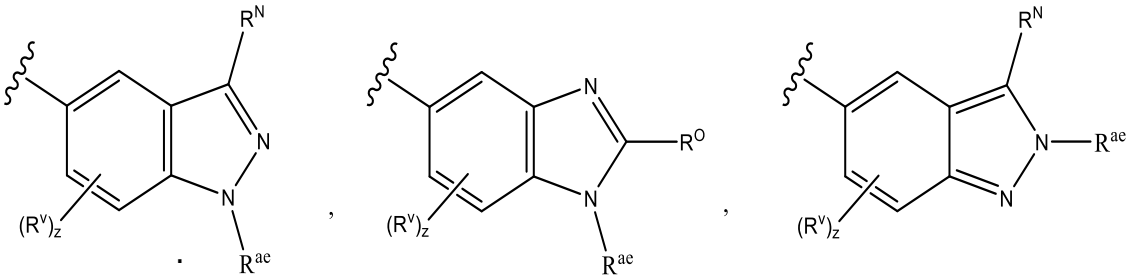
R^9 é selecionado dentre hidrogênio e C_1-C_4-alquila;

R^{10} é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila e di-C_1-C_4-alquil-amino-C_1-C_4-alquila;

sendo que Het^b é a 4- ou 5- ou 6- membros heterocíclico anel compreendendo 1 ou 2 heteroátomos ou grupos independentemente selecionados dentre N, O, S, SO e SO_2, sendo que o dito anel heterocíclico Het^b é não substituído ou substituído em a átomo de carbono com um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4-alquila, hidróxi, ciano, flúor, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi e flúor-C_1-C_4-alquila, e sendo que o dito anel heterocíclico Het^b é ainda opcionalmente substituído em um átomo de carbono por oxo, e sendo que o átomo de nitrogênio,quando presente em Het^b, é ainda opcionalmente substituído com C_1-C_4-alquila, a qual é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados dentre flúor, hidróxi e C_1-C_4-alcóxi.

12. Composto de Fórmula (I) ou de Fórmula (Ia), de acordo

com a reivindicação 10 ou 11, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que A é selecionado do grupo consistindo em:



.

13. Composto de Fórmula (I) ou de Fórmula (Ia), de acordo com a reivindicação 12, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

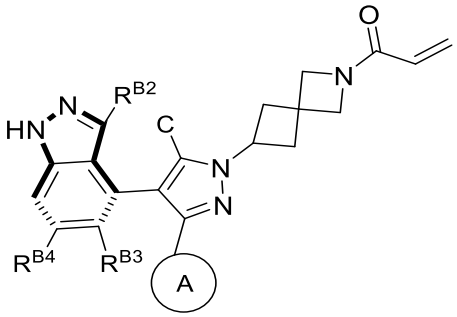
R^N é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila;

R^O é hidrogênio ou NR^9R^{10};

R^v é independentemente selecionado dentre flúor, cloro e C_1-C_4-alquila;

z é 0 ou 1.

14. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Ib*),

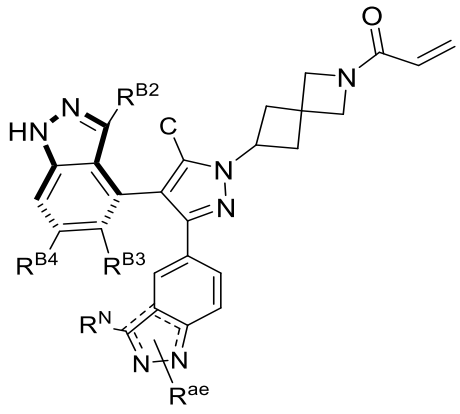


(Ib*),

na qual

A, C, R^{B2}, R^{B3} e R^{B4} são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, sendo que A é não subsitutído ou substituído, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Id*),



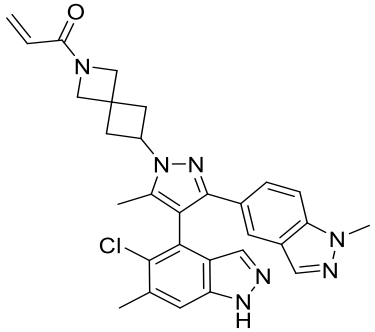
(Id*),

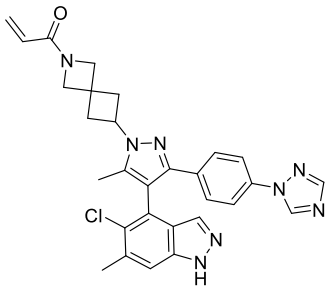
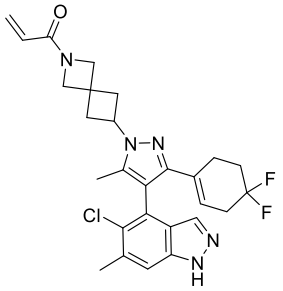
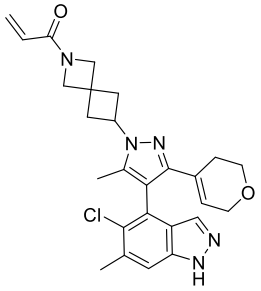
na qual

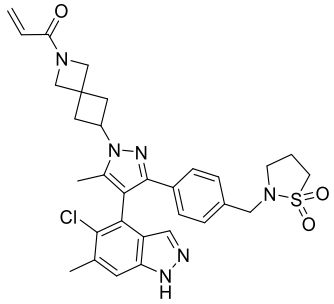
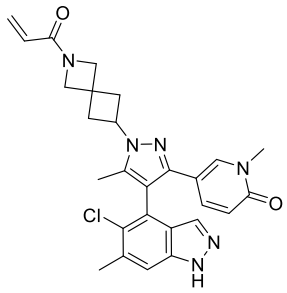
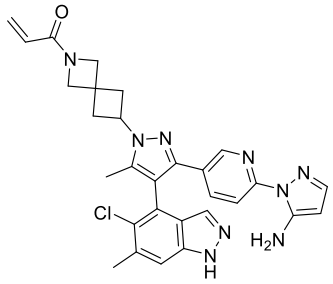
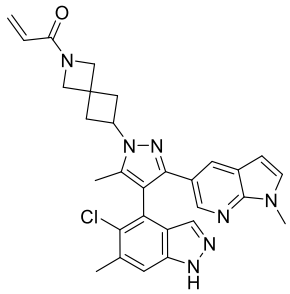
C, R^{B2}, R^{N}, R^{B3} e R^{B4} são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, sendo que as linhas ---- indicam uma ligação simples ou uma ligação dupla; e

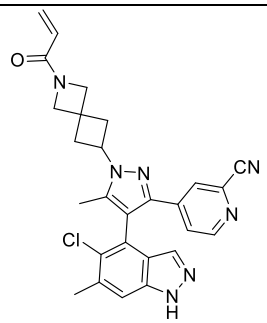
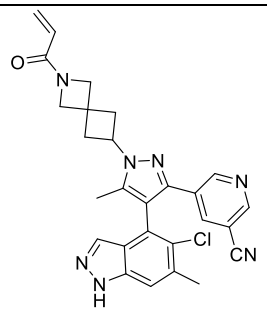
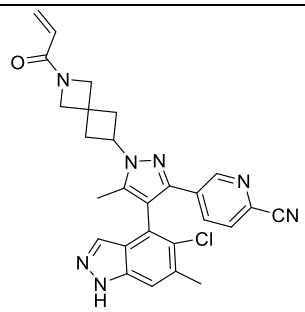
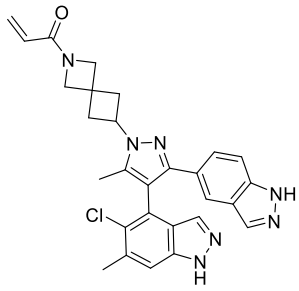
R^{ae} é como definido na reivindicação 10 ou 11.

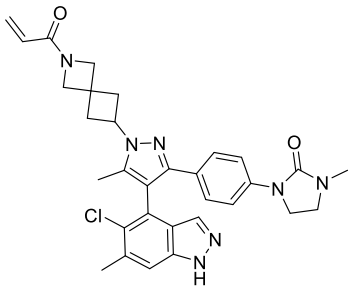
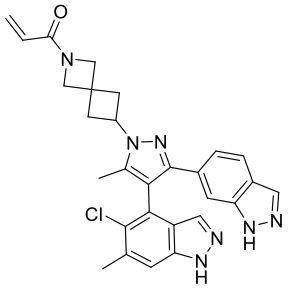
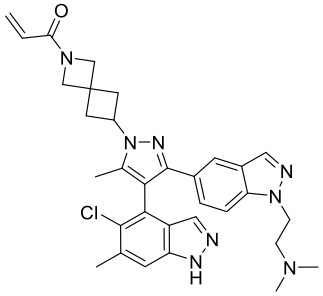
16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

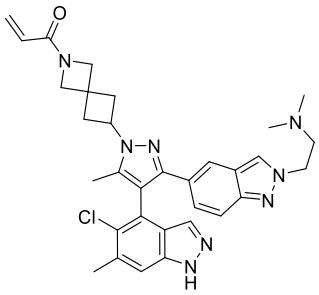
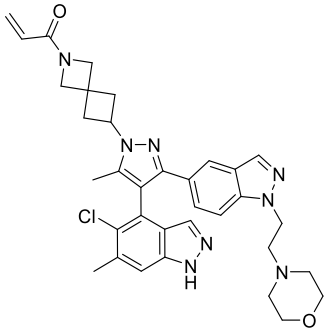
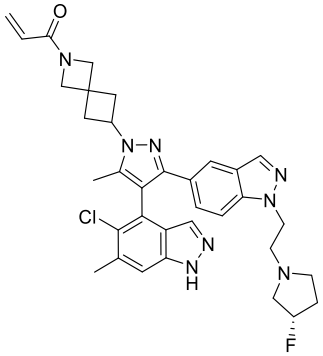
Exemplo	Estrutura
1a / 1b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

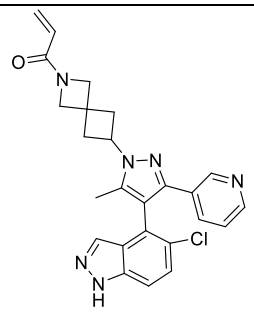
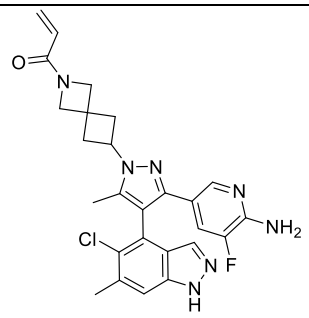
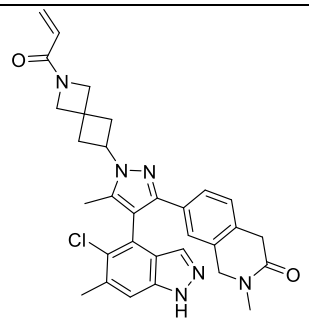
Exemplo	Estrutura
2a / 2b	 1-(6-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
3a / 3b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4,4-diflúorciclohex-1-en-1-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
4a / 4b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

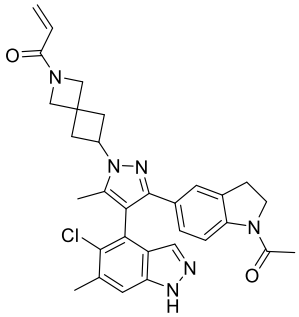
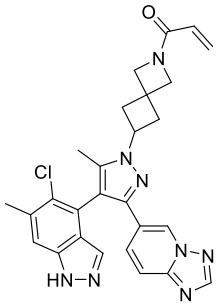
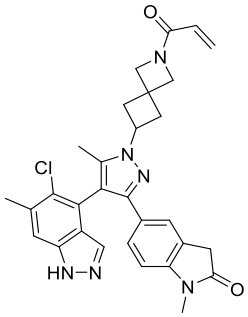
Exemplo	Estrutura
5a / 5b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-((1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
6a / 6b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
7a / 7b	 1-(6-(3-(6-(5-amino-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
8a / 8b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

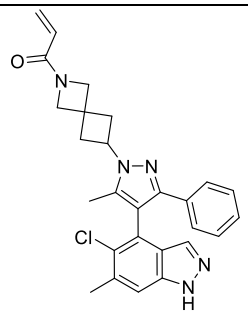
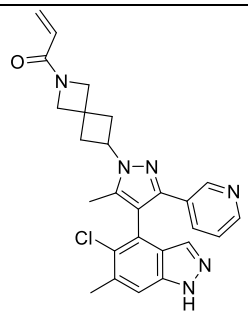
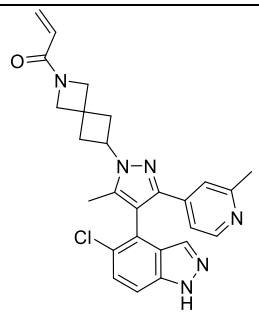
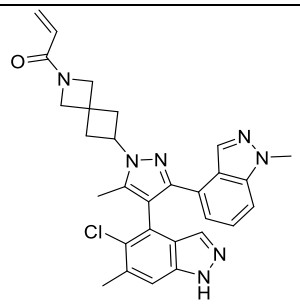
Exemplo	Estrutura
9a / 9b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)picolinonitrila
10a / 10b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)nicotinonitrila
11a / 11b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)picolinonitrila
12a / 12b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

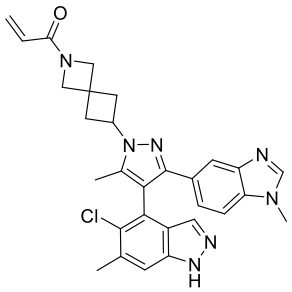
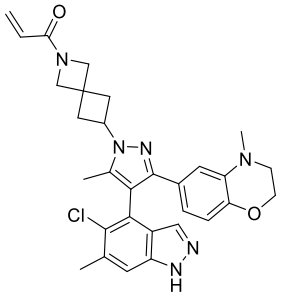
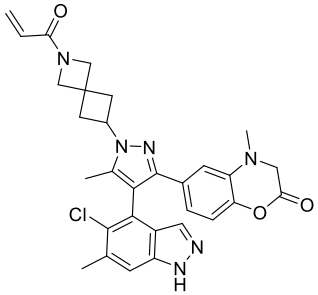
Exemplo	Estrutura
13a / 13b	 1-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metilimidazolidin-2-ona
14	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1H-indazol-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
15a / 15b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

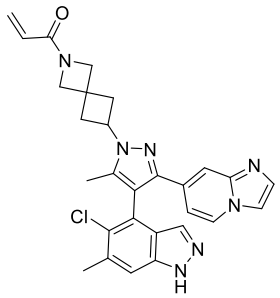
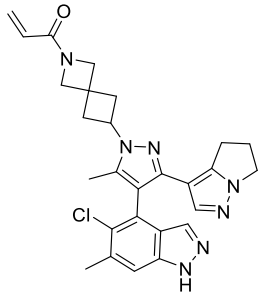
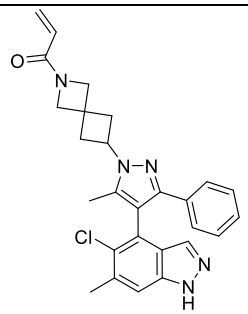
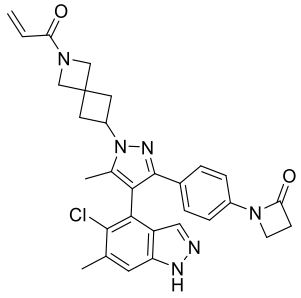
Exemplo	Estrutura
16a / 16b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(dimetilamino)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
17a / 17b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
18a / 18b	 (S)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-flúorpirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

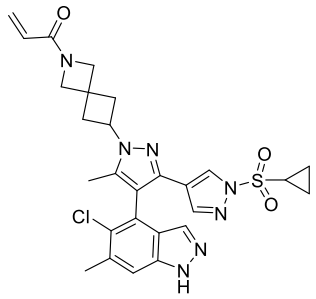
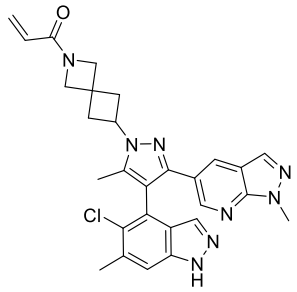
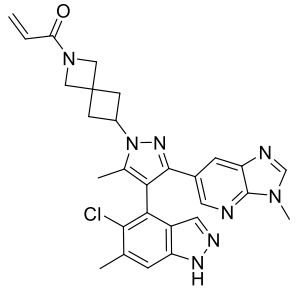
Exemplo	Estrutura
19a / 19b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
20a / 20b	 1-(6-(3-(6-amino-5-flúorpiridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
21a / 21b	 7-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona

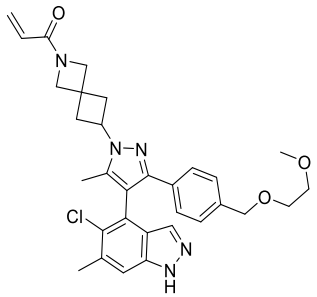
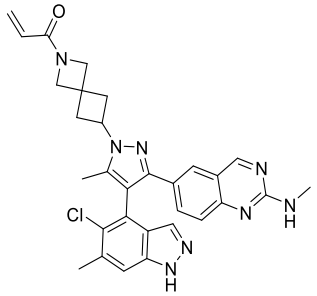
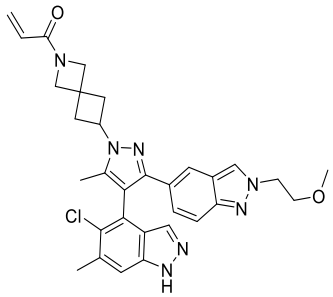
Exemplo	Estrutura
22a / 22b	 1-(6-(3-(1-acetilindolin-5-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
23a / 23b	 1-(6-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
24a / 24b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilindolin-2-ona

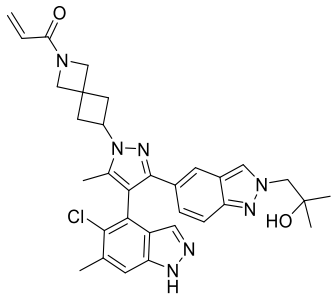
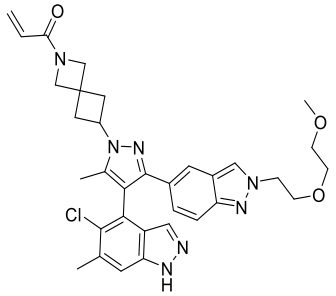
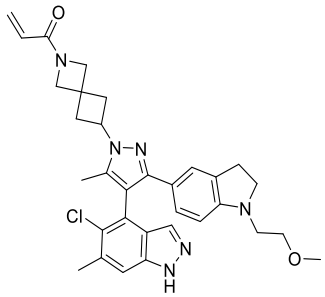
Exemplo	Estrutura
26a / 26b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
27a / 27b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
28a / 28b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
29a / 29b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

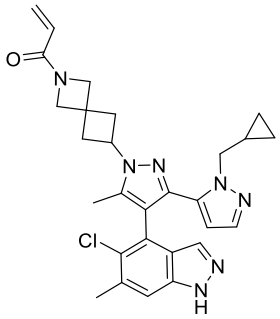
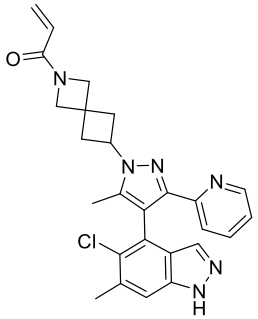
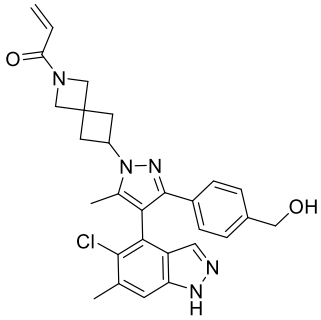
Exemplo	Estrutura
30a / 30b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
31a /31b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
32a / 32b	 6-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ona

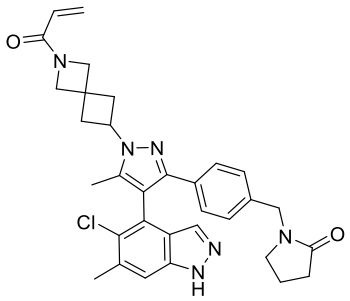
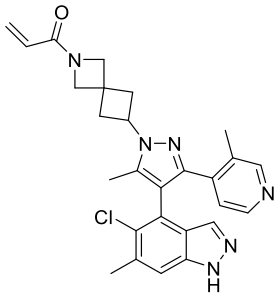
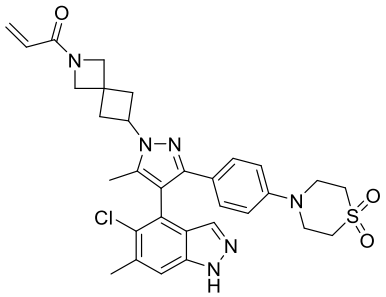
Exemplo	Estrutura
33a / 33b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
34a / 34b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
26a / 26b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
35a / 35b	 1-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)azetidin-2-ona

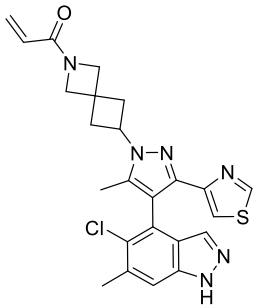
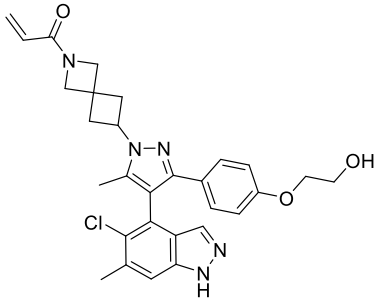
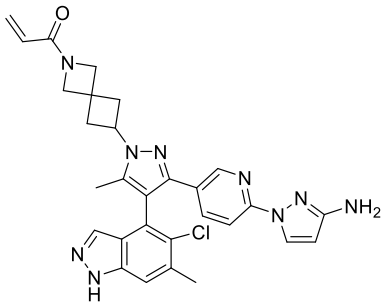
Exemplo	Estrutura
36a / 36b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-1'-(ciclopropilsulfonil)-5-metil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
37a / 37b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
38a / 38b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

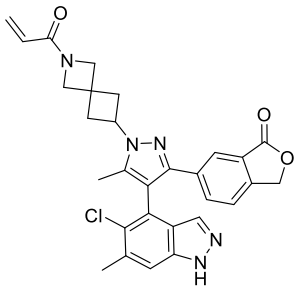
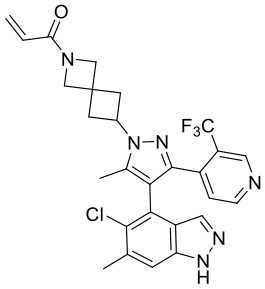
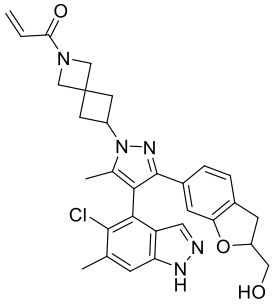
Exemplo	Estrutura
39a / 39b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-((2-metóxi-etóxi)metil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
40a / 40b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-(metilamino)quinazolin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
41a / 41b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metóxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

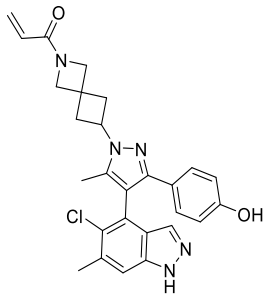
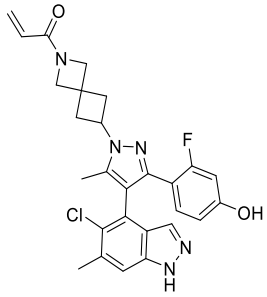
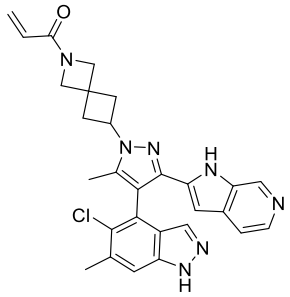
Exemplo	Estrutura
42a / 42b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
43a / 43b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metóxi-etóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
44a / 44b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-metóxietil)indolin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

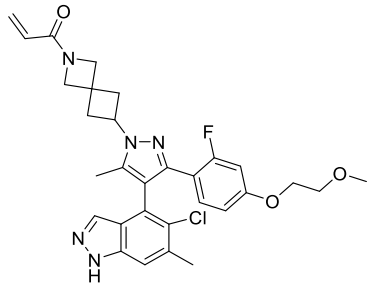
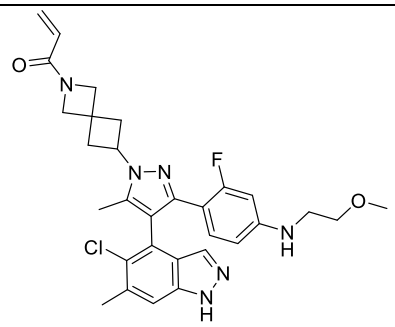
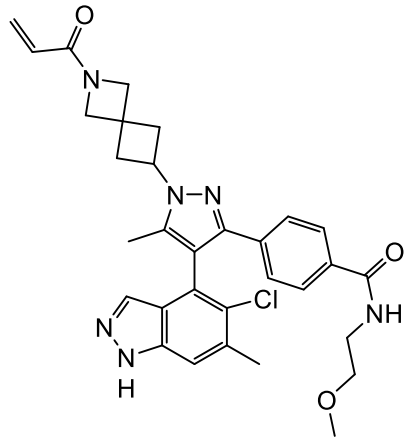
Exemplo	Estrutura
45a / 45b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-2'-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
46a / 46b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
47a / 47b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidróximetil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

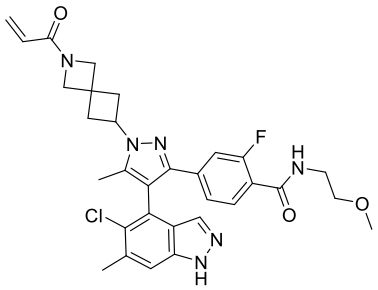
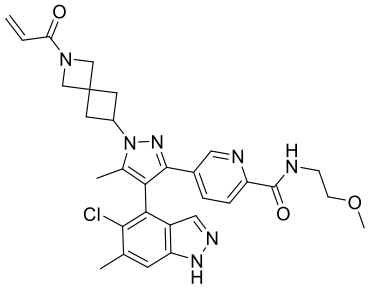
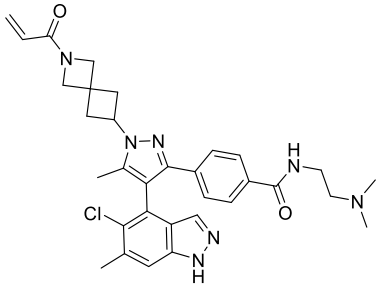
Exemplo	Estrutura
48	 1-(4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzil)pirrolidin-2-ona
49a / 49b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
50a / 50b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

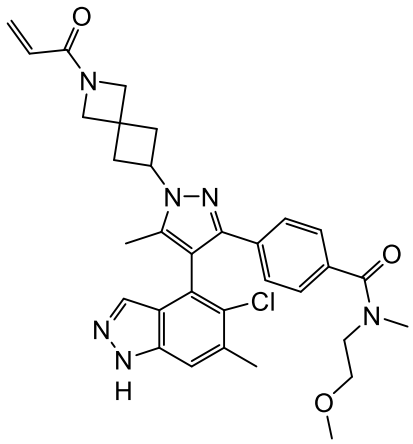
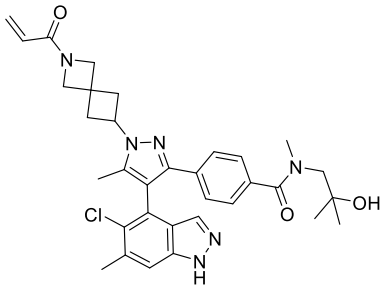
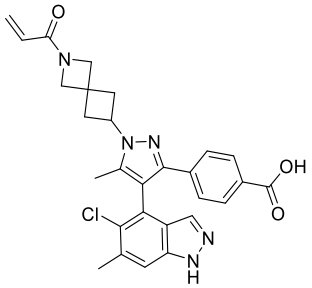
Exemplo	Estrutura
51a / 51b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
52a / 52b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(2-hidróxietóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
53	 1-(6-(3-(6-(3-amino-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

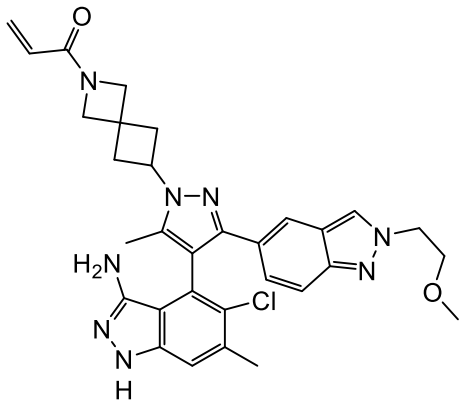
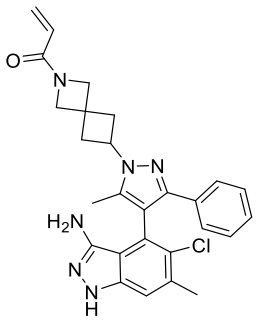
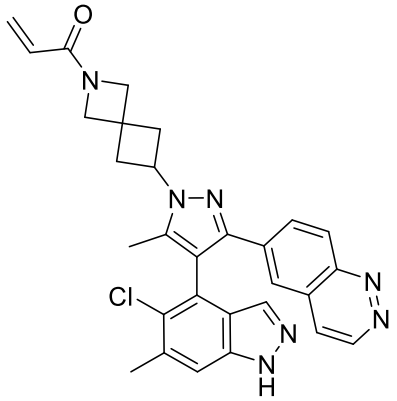
Exemplo	Estrutura
54a / 54b	 6-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)isobenzofuran-1(3H)-ona
55a / 55b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(3-(triflúormetil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
56a / 56b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(hidróximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

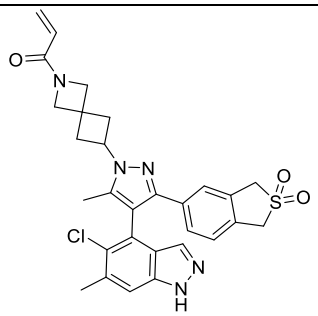
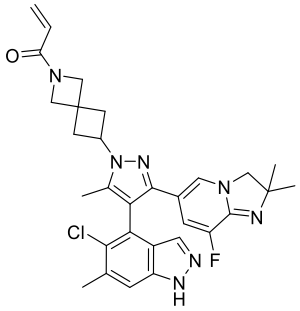
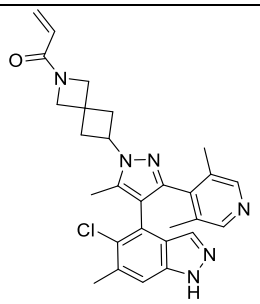
Exemplo	Estrutura
57a / 57b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-hidróxifenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
58a / 58b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-hidróxifenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
59a / 59b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

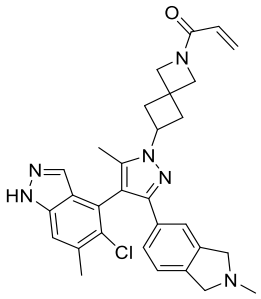
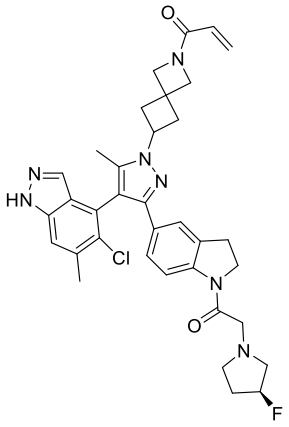
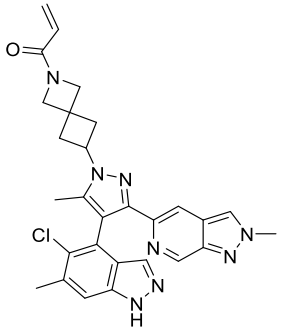
Exemplo	Estrutura
60a / 60b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metóxi-etóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
61a / 61b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-((2-metóxietil)amino)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
62a / 62b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metóxietil)benzamida

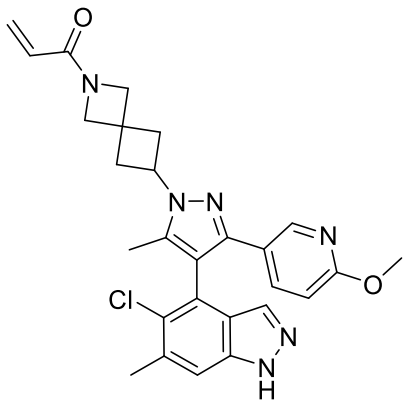
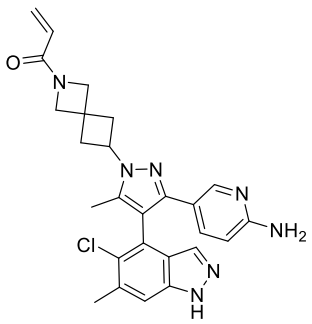
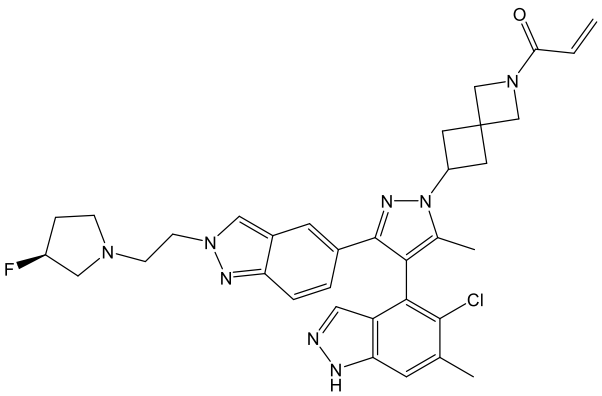
Exemplo	Estrutura
63a / 63b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-flúor-N-(2-metóxietil)benzamida
64a / 64b	 5-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metóxietil)picolinamida
65a / 65b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida

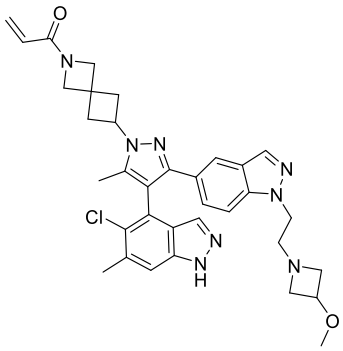
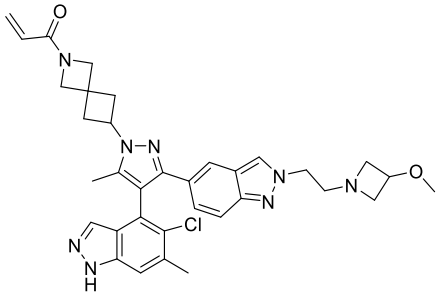
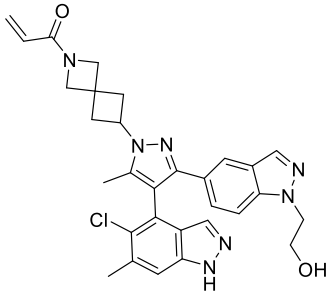
Exemplo	Estrutura
66a / 66b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-metóxietil)-N-metilbenzamida
67a / 67b	 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(2-hidróxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida
68a / 68b	 ácido 4-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)benzóico

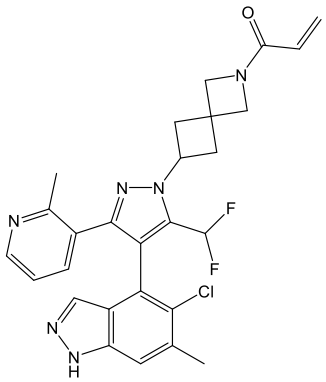
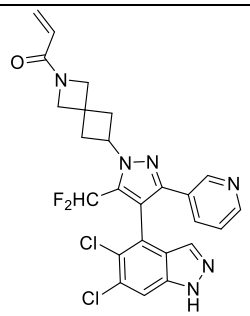
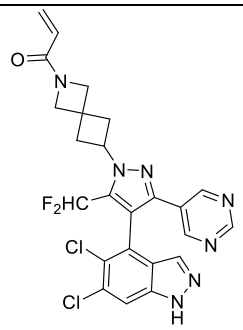
Exemplo	Estrutura
69a / 69b	 1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metóxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
70a / 70b	 1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
71a / 71b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(cinnolin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

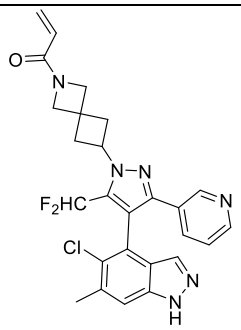
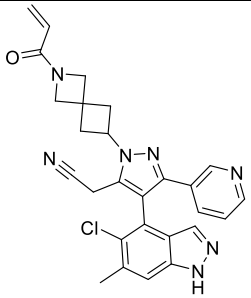
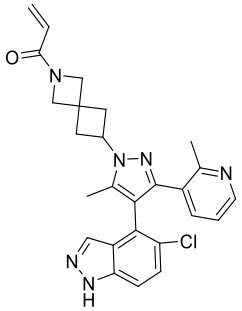
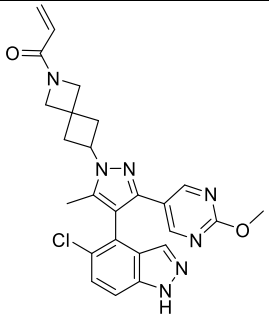
Exemplo	Estrutura
72a / 72b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
73a / 73b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(8-flúor-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
74a / 74b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

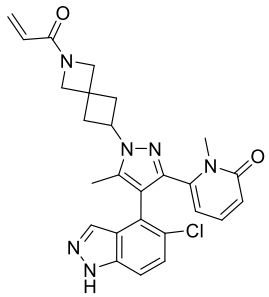
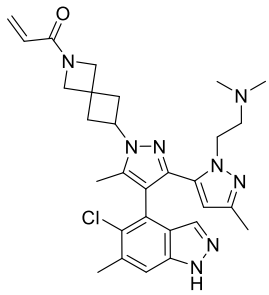
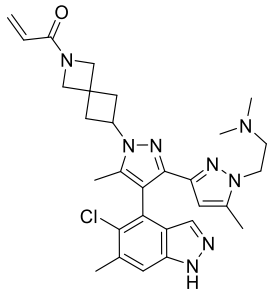
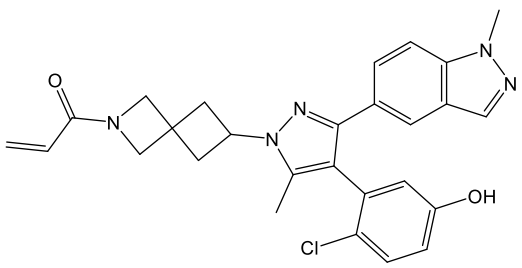
Exemplo	Estrutura
75a / 75b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-metilisoindolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
76a / 76b	 (S)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-flúorpirrolidin-1-il)acetil)indolin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
77	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Exemplo	Estrutura
78a	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(6-metóxipiridin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
79a	 1-(6-(3-(6-aminopiridin-3-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
80a / 80b	 (S)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(3-flúorpirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Exemplo	Estrutura
81a / 81b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-metóxiazetidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
82a / 82b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(3-metóxiazetidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
83a / 83b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-hidróxietil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Exemplo	Estrutura
84a / 84b	 1-(6-(4-(5-Cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-(diflúormetil)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
85a / 85b	 1-(6-(4-(5,6-dicloro-1H-indazol-4-il)-5-(diflúormetil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
86a / 86b	 1-(6-(4-(5,6-dicloro-1H-indazol-4-il)-5-(diflúormetil)-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Exemplo	Estrutura
87a / 87b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-(diflúormetil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
88	 2-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)acetonitrila
89a / 89b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
90a / 90b	 1-(6-(4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-3-(2-metóxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

Exemplo	Estrutura
91a / 91b	 6-(1-(2-acriloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
92a / 92b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-2'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
93a / 93b	 1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-1'-(2-(dimetilamino)etil)-5,5'-dimetil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
94	 1-(6-(4-(2-cloro-5-hidróxifenil)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona

ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do

mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

a(*R*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)(*S*)-1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(1-(2-(3-flúorpirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metóxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-(2-metóxi-etóxi)etil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(4-(hidróximetil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-flúor-4-(2-metóxi-etóxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-3-(2-(2-metóxietil)-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-

azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

a(*R*)1-(6-(4-(3-amino-5-cloro-6-metil-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-(1-{2-[(3*S*)-3-flúorpirrolidin-1-il]etil}-1*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-metóxietil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-(2-hidróxi-2-metilpropil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-{2-[2-(2-metóxi-etóxi)etil]-2*H*-indazol-5-il}-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[4-(hidróximetil)fenil]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-flúor-4-(2-metóxi-etóxi)fenil]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

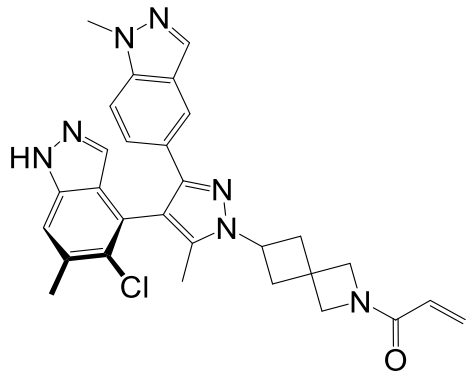
1-(6-{(4*M*)-4-(3-Amino-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-[2-

(2-metóxietil)-2*H*-indazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il}-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona,

1-{6-[(4*M*)-4-(3-Amino-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}prop-2-en-1-ona,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte estrutura:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que á para tratamento de um câncer definido por uma ou mais mutações de KRAS.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, ou um

estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para tratamento de um câncer selecionado dentre câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer pancreático, câncer uterino e câncer retal.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para tratamento de:

um câncer, sendo que o câncer é um tumor sólido;

um câncer de pulmão, sendo que o câncer é câncer de pulmão de células não pequenas; e/ou

um câncer de pulmão, sendo que o câncer é um câncer de pulmão de células não pequenas definido por uma mutação G12C do KRAS.

24. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

25. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou de um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero

do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de um medicamento e/ou composição farmacêutica para tratamento um câncer, sendo que o câncer é um tumor sólido; e/ou de um câncer de pulmão, sendo que o câncer é câncer de pulmão de células não pequenas; e/ou de um câncer de pulmão, sendo que o câncer é um câncer de pulmão de células não pequenas definido por uma mutação G12C do KRAS.

26. Combinação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo, e um ou mais agentes terapeuticamente ativos.

27. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um estereoisômero do mesmo, ou um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um atropisômero do mesmo; ou

(b) uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 24; ou

(c) uma combinação farmacêutica, como definida na reivindicação 26; e

(d) instruções para administração.

FIG. 1

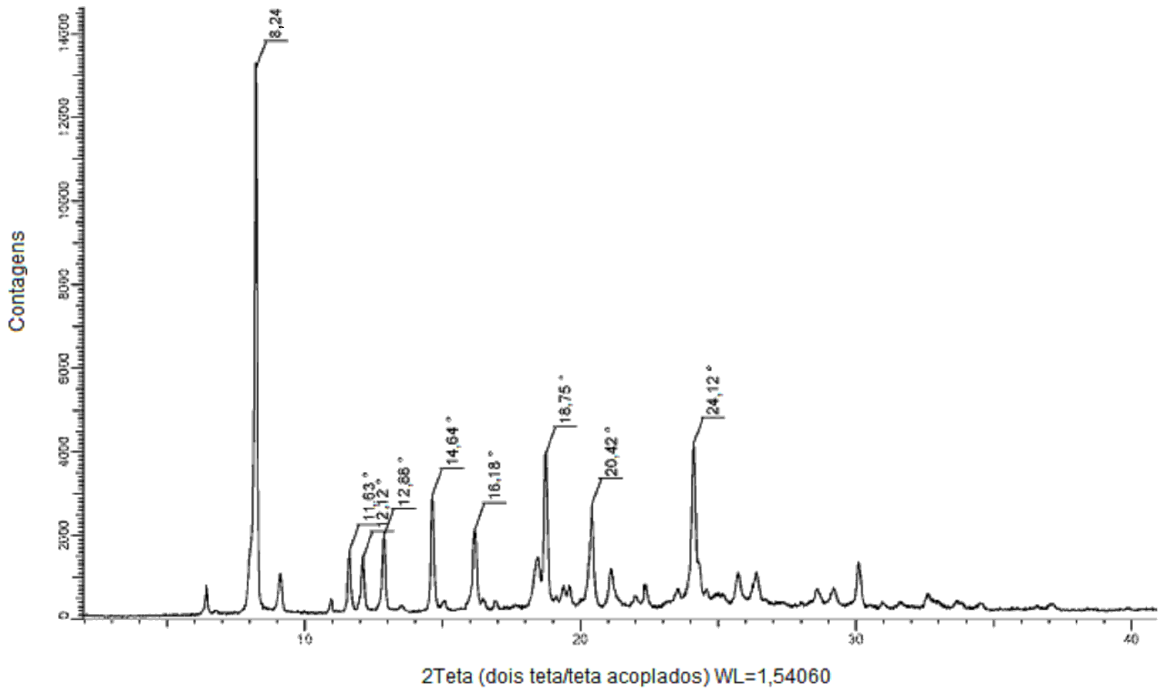

Contagens
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
8,24
11,63 °
12,12 °
12,88 °
14,64 °
16,18 °
18,75 °
20,42 °
24,12 °
10
20
30
40
2Teta (dois teta/teta acoplados) WL=1,54060

FIG. 2

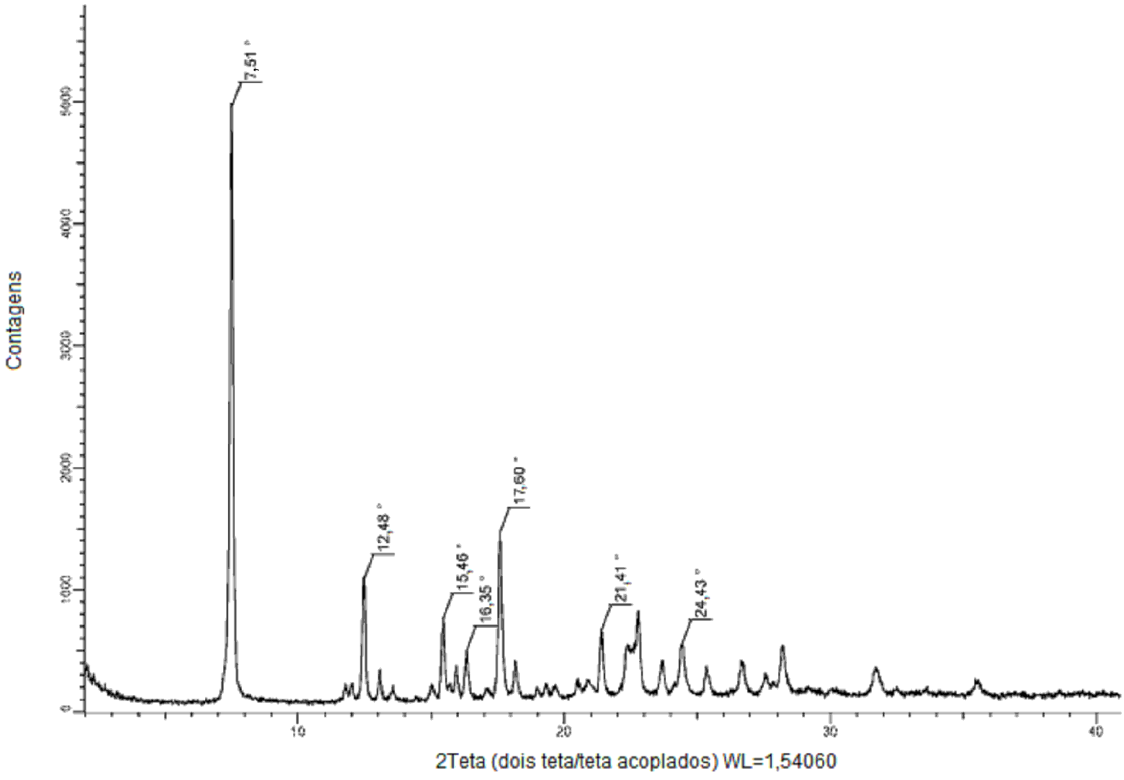

Contagens
7,51 °
12,48 °
15,46 °
16,35 °
17,60 °
21,41 °
24,43 °
2Teta (dois teta/teta acoplados) WL=1,54060

FIG. 3

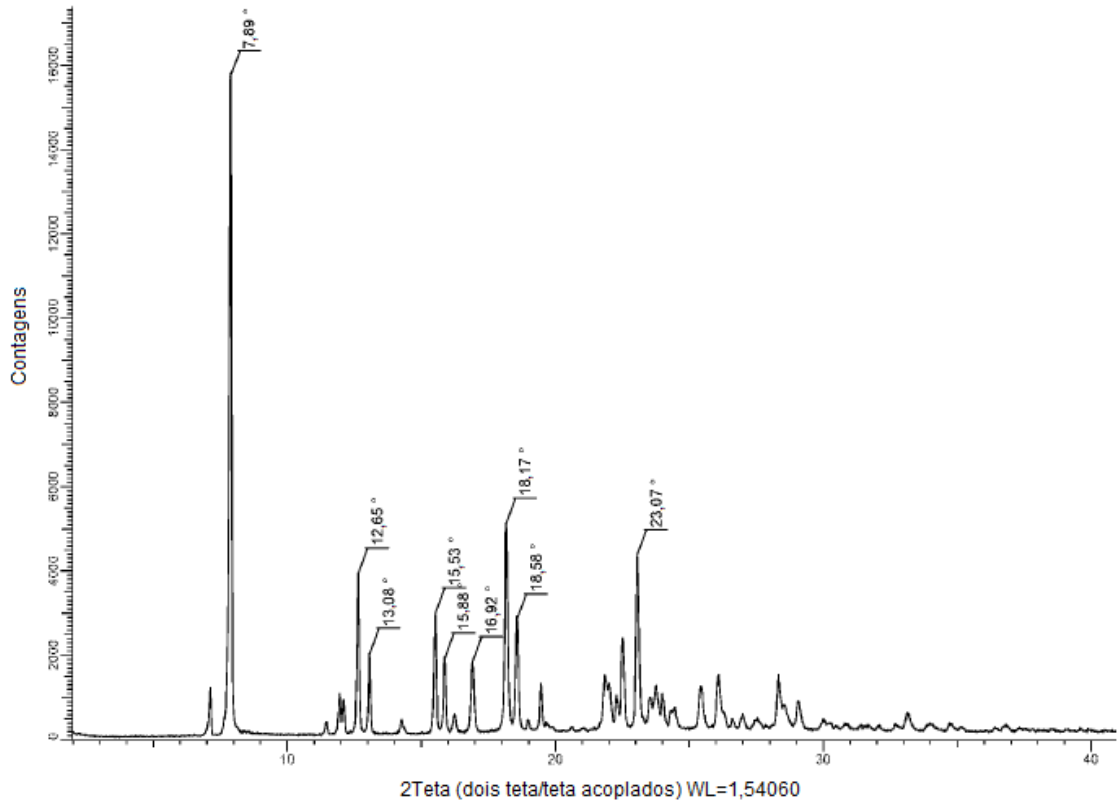
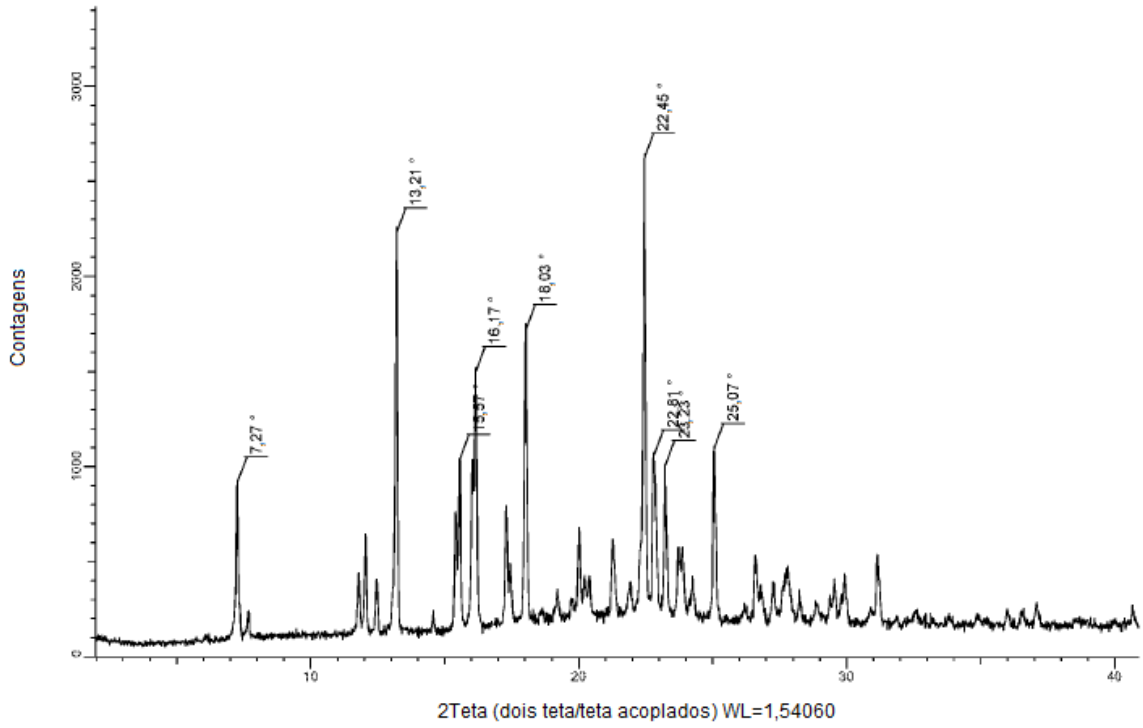

Contagens
7,89 °
12,65 °
13,08 °
15,53 °
15,88 °
16,92 °
18,17 °
18,58 °
23,07 °
2Teta (dois teta/teta acoplados) WL=1,54060

FIG. 4


Contagens
3000
2000
1000
0
7,27 °
13,21 °
16,17 °
18,03 °
22,45 °
25,07 °
10
20
30
40
2Teta (dois teta/teta acoplados) WL=1,54060