



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

(11) BR 112015007061-2 B1



(22) Data do Depósito: 27/09/2013

(45) Data de Concessão: 04/10/2022

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 519/00; A61K 31/437; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/03/2013 US 61/781,364; 28/09/2012 US 61/707,340.

(73) Titular(es): CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED.

(72) Inventor(es): HENRY J. BRESLIN; BRUCE D. DORSEY; BENJAMIN J. DUGAN; KATHERINE M. FOWLER; ROBERT L. HUDKINS; EUGENE F. MESAROS; NATHANIEL JT MONCK; EMMA L. MORRIS; IKEOLUWA OLOWOYE; GREGORY R. OTT; GREGORIE A. PAVE; JONATHAN R. A. ROFFEY; CHRISTELLE N. SOUDY; MING TAO; CRAIG A. ZIFCSAK; ALLISON L. ZULLI.

(86) Pedido PCT: PCT US2013062085 de 27/09/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/052699 de 03/04/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/03/2015

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO. A presente invenção provê um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo, na qual R7 , R8 , R9 , G, e X estão aqui definidos. Um composto de fórmula (I) e seus sais têm uma atividade inibidora de aPKC, e podem ser usados para tratar distúrbios proliferativos.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO”

Histórico da invenção

[0001] PKC ι e PKC ζ (números de acesso, respectivamente, NM_002740 e NM_002744) juntos definem uma subclasse atípica da família de proteína cinase C (PKC). As aPKCs são estruturalmente e funcionalmente distintas das outras subclasses de PKC, clássicas/convencionais e novas, uma vez que sua atividade catalítica não depende de diacil glicerol e cálcio (Ono, I., Fujii, T., Ogita, K., Kikkawa, U., Igarashi, K., e Nishizuka, I. (1989). Protein kinase C zeta subspecies from rat brain: its structure, expression, e properties. Proc Natl Acad Sci USA 86, 3099-3103). Estruturalmente, PKC ι e PKC ζ contêm domínio de serina/treonina cinase C-terminal (classe de AGC) e região reguladora N-terminal contendo um domínio Phox Bem 1 (PB1) envolvida em mediar interações proteína:proteína críticas para função aPKC. No nível de aminoácido as aPKCs compartilham 72% de homologia global, entretanto, os domínios de cinase compartilham 84% de identidade e diferem no sítio ativo exatamente por um único aminoácido. Esta homologia marcante sugere que não se esperaria que um ligante competitivo com ATP exibisse uma seletividade isoforma para aPKC significativa.

[0002] As aPKCs foram implicadas num número diverso de vias sinalizadoras demonstrando funções sinalizadoras distintas e redundantes. Ambas as isoforma surgiram como elementos centrais importantes nos mecanismos que regulam o estabelecimento e manutenção de polaridade celular em múltiplos tipos de células (reexaminado em Suzuki, A., e Ohno, S. (2006). The PAR-aPKC system: lessons in polariti. J Cell Sci 119, 979-987). Dissecção genética de suas funções

usam ratos em competição eliminatória também revelou papéis preferenciais para PKC ζ na sinalização de NF- κ B (Leitges, M., Sanz, L., Martin, P., Duran, A., Braun, U., Garcia, J.F., Camacho, F., Diaz-Meco, M.T., Rennert, P.D., e Moscat, J. (2001). Ruptura direcionada do gene zetaPKC resulta no prejuízo da via NF- κ B. *Mol Cell* 8, 771-780), e PKC ι em secreção e ação de insulina (Farese, R.V., Sajan, M.P., Iang, H., Li, P., Mastorides, S., Gower, W.R., Jr., Nimal, S., Choi, C.S., Kim, S., Shulman, G.I., et al. (2007). Eliminação específica de PKC- λ prejudica transporte de glicose e induz síndromes metabólicas e diabéticas. *J Clin Invest* 117, 2289-2301). Além disso, ambas as isoformas foram implicadas na patogênese de câncer constituindo um caso forte para a inibição de aPKCs como uma nova via terapêutica.

[0003] PKC ι é um conhecido oncogene em câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). Num estudo mostrou ser superexpressado em 69% de casos de NSCLC no nível proteico. Consistente com isto, o gene PKC ι (PRKCI residente no cromossomo 3q16) mostrou ser amplificado em 36,5% de tumores de NSCLC examinados, incluindo 96% do subtipo de carcinoma celular escamoso (Regala, R.P., Weems, C., Jamieson, L., Khor, A., Edell, E.S., Lohse, C.M., e Fields, A.P. (2005b). Proteína cinase C iota atípica é um oncogene em câncer de pulmão em células não pequenas humanas. *Cancer Res* 65, 8905-8911). A amplificação de 3q26 também foi relatada em 44% de cânceres ovarianos, incluindo >70% de cânceres ovarianos epiteliais serosos onde a amplificação de 3q26 é traduzida em expressão de proteína PKC ι aumentada. Além disso, associa-se o aumento em expressão de PKC ι com prognóstico insatisfatório em câncer de ovário e de NSCLC onde pode servir como um

marcador biológico diagnóstico de doença agressiva (Eder, A.M., Sui, X., Rosen, D.G., Nolden, L.K., Cheng, K.W., Lahad, J.P., Kango-Singh, M., Lu, K.H., Warneke, C.L., Atkinson, E.N., *et al.* (2005). PKC λ atípica contribui para prognóstico insatisfatório através de perda de polaridade apical-basal e sobreexpressão de ciclina E em câncer de ovário. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 12519-12524; Zhang, L., Huang, J., Iang, N., Liang, S., Barchetti, A., Giannakakis, A., Cadungog, M.G., O'Brien-Jenkins, A., Massobrio, M., Robi, K.F., *et al.* (2006). Análise genômica integrativa família de proteína cinase C (PKC) identifica PKC λ como um marcador biológico e oncogene potencial em carcinoma de ovário. *Cancer Res* 66, 4627-4635). Observaram-se amplificações de 3q26 em muitos outros cânceres incluindo carcinoma celular escamoso de esôfago (Iang, I.L., Chu, J.I., Luo, M.L., Wu, I.P., Zhang, I., Feng, I.B., Shi, Z.Z., Xu, X., Han, I.L., Cai, I., *et al.* (2008). Associa-se a amplificação de PRKCI, localizado em 3q26 com metástase de nódulo linfático em carcinoma celular escamoso de esôfago. *Genes Chromosomes Cancer* 47, 127-136) e câncer de mama (Kojima, I., Akimoto, K., Nagashima, I., Ishiguro, H., Shirai, S., Chishima, T., Ichikawa, I., Ishikawa, T., Sasaki, T., Kubota, I., *et al.* (2008). A sobreexpressão e localização alterada da proteína cinase C lambda/iota em câncer de mama correlaciona-se com o tipo patológico destes tumores. *Hum Pathol* 39, 824-831).

[0004] Em NSCLC a função principal de PKC λ é impulsionar crescimento transformado via eixo sinalizador de Rac1 / PAK / MEK / ERK. Entretanto, PKC λ funciona também em sobrevivência, resistência à quimioterapia e invasão de NSCLC através de vias distintas (reexaminado em Fields, A.P., e Regala, R.P.

(2007). Protein kinase C ι : human oncogene, prognostic marker e therapeutic target. *Pharmacol Res* 55, 487-497). Em crescimento transformado de câncer de ovário correlaciona-se com polaridade de célula epitelial desregulada e expressão de ciclo E aumentada (Eder et al., 2005) sugerindo que PKC ι pode influenciar o fenótipo de câncer através de múltiplos mecanismos. Surgiram provas convincentes que sugerem que inibição de PKC ι pode ser uma abordagem terapêutica útil para combater tumores caracterizados por expressão de PKC ι aumentada. Em modelos transgênicos, ratos com elevada atividade de PKC ι no cólon são mais suscetíveis a carcinogênese de colón induzida por carcinógeno, e expressão de mutante de cinase morta de PKC ι bloqueia a transformação de células intestinais por Ras oncogênico (Murray, N.R., Jamieson, L., Iu, W., Zhang, J., Gokmen-Polar, I., Sier, D., Anastasiadis, P., Gatalica, Z., Thompson, E.A., e Fields, A.P. (2004). Proteína cinase C ι é requerida para transformação de Ras e carcinogênese de cólon in vivo. *J Cell Biol* 164, 797-802). Finalmente, inibição genética ou farmacológicas de PKC ι por um derivado de ouro – tiomalato de ouro (ATM) – bloqueia o crescimento de células de NSCLC em ágar mole e aumenta significativamente volume de tumor em modelos de xenoenxerto de NSCLC (Regala, R.P., Thompson, E.A., e Fields, A.P. (2008). Expressão de proteína cinase C ι atípica e sensibilidade a tiomalato de ouro em células cancerígenas de pulmão humano. *Cancer Res* 68, 5888-5895; Regala, R.P., Weems, C., Jamieson, L., Cople, J.A., Thompson, E.A., e Fields, A.P. (2005a). Proteína cinase C ι atípica desempenha um papel crítico em crescimento de células cancerígenas em pulmão humano e tumorigenicidade. *J Biol Chem*

280, 31109-31115).

[0005] Apesar do alto grau de semelhança entre isoformas de aPKC, o papel de PKC ζ em câncer é distinto daquele de PKC ι . PKC ζ desempenha um papel em sobrevivência de célula de NSCLC fosforileando e antagonizando os efeitos proapoptóticos de Bax em resposta a nicotina. (Xin, M., Gao, F., Mai, W.S., Flagg, T., e Deng, X. (2007). Proteína cinase C zeta revoga a função proapoptótica de Bax através de fosforilação. *J Biol Chem* 282, 21268-21277). A atividade de PKC ζ também tem sido ligada à resistência contra uma ampla faixa de agentes citotóxicos e genotóxicos. Por exemplo, em células humanas com leucemia, a sobreexpressão de PKC ζ confere resistência contra 1- β -D-arabino-furanosil-citosina (ara-C), daunorrubicina, etoposide, e apoptose induzida por mitoxantrona (Filomenko, R., Poirson-Bichat, F., Billerey, C., Belon, J.P., Garrido, C., Solari, E., e Bettaieb, A. (2002). Proteína cinase C zeta atípica como um alvo para quimiossensibilização células de tumor. *Cancer Res* 62, 1815-1821; Plo, I., Herneez, H., Kohlhagen, G., Lautier, D., Pommier, I., e Laurent, G. (2002). A sobreexpressão da proteína cinase C zeta atípica reduz a atividade catalítica de topoisomerase do tipo II, formação de complexos cliváveis, e citotoxicidade induzida por fármaco em células de leucemia U937 monocíticas. *J Biol Chem* 277, 31407-31415). Além disso, a inibição da atividade de PKC ζ através da expressão um mutante de cinase morta sensibiliza células de leucemia aos efeitos citotóxicos de etoposide tanto in vitro como in vivo (Filomenko et al., 2002). Proteína cinase C atípica regula vias duplas para degradação do coativador oncogênico SRC-3/AIB1. *Mol Cell* 29, 465-476), ambas estas proteínas foram

postuladas a desempenhar um papel em resistência a tamoxifeno em câncer de mama (Iorns, E., Lord, C.J., e Ashworth, A. (2009). RNAi paralelo e triagem de composto identificam a via PDK1 como um alvo para sensibilização de tamoxifeno. *Biochem J* 417, 361-370; Osborne, C.K., Bardou, V., Hopp, T.A., Chamness, G.C., Hilsenbeck, S.G., Fuqua, S.A., Wong, J., Allred, D.C., Clark, G.M., e Schiff, R. (2003). O papel do coativador de receptor de estrogênio AIB1 (SRC-3) e HER-2/neu em resistência a tamoxifeno em câncer de mama. *J Natl Cancer Inst* 95, 353-361). Juntos, estes estudos sugerem que a inibição da atividade de PKC ζ pode ter efeitos terapêuticos benéficos agindo como um quimiossensibilizador para um grande número de agentes quimiotóxicos comumente usados na clínica.

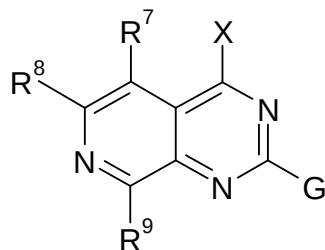
[0006] Evidência adicional que a inibição de molécula pequena de PKC ζ pode ter importantes benefícios terapêuticos surgiu recentemente a partir de modelos de tumores que ligam PKC ζ sinalize para a via de mTOR. Ativa-se de maneira constitutiva PKC ζ em linfoma folicular e foi identificado como um novo alvo para anticorpo rituximab terapêutico anti-CD20 (Leseux, L., Laurent, G., Laurent, C., Rigo, M., Blanc, A., Olive, D., e Bezombes, C. (2008). A via mTOR de PKC zeta: um novo alvo para terapia de rituximab em linfoma folicular. *Blood* 111, 285-291). Rituximab inibe a proliferação de linfoma folicular visando uma via a PKC ζ -MAPK-mTOR, sugerindo que PKC ζ é tanto um alvo de rituximab, como um regulador-chave de seu efeito antileucêmico. A regulação da via mTOR/p70S6K p por PKC ζ também tem sido implicada na transição de células de câncer de próstata para um estado independente de erógeno (Inoue, T., Ioshida, T., Shimizu, I., Kobaiashi, T., Iamasaki, T., Toda, I., Segawa, T., Kamoto, T., Nakamura,

E., e Ogawa, O. (2006). Necessidade de ativação dependente de erógeno de proteína cinase C zeta para proliferação de células dependentes de erógeno em células LNCaP Cells e seus papéis em transição para células independentes de erógeno. *Mol Endocrinol* 20, 3053-3069). Finalmente, ratos contendo uma deleção homogênica de Par4, um regulador negativo de PKC ζ , exibem atividade de PKC ζ bastante melhorada. Estes ratos desenvolvem espontaneamente tumores da próstata e endométrio, e potencializam carcinogênese de pulmão induzida por Ras consistente com uma função para PKC ζ em câncer de pulmão (Garcia-Cao, I., Duran, A., Collado, M., Carrascosa, M.J., Martin-Caballero, J., Flores, J.M., Diaz-Meco, M.T., Moscat, J., e Serrano, M. (2005). Atividade de supressão de tumor do regulador proapoptótico Par4. *EMBO Rep* 6, 577-583; Joshi, J., Ferneze-Marcos, P.J., Galvez, A., Amanchi, R., Linares, J.F., Duran, A., Pathrose, P., Leitges, M., Canamero, M., Collado, M., *et al.* (2008). Par-4 inibe Akt e interrompe tumorigênese de pulmão induzida por Ras. *EMBO J* 27, 2181-2193).

[0007] Há necessidade de inibidores de aPKC como agentes farmacêuticos.

Sumário da invenção

[0008] A invenção provê um composto de fórmula (I)



(I)

ou sal do mesmo, sendo que R⁷, R⁸, R⁹, G, e X estão aqui definidos.

[0009] Um composto de fórmula (I) e seus sais têm uma atividade inibidora de aPKC, e podem ser usados para tratar distúrbios ou condições dependentes de aPKC.

[0010] A presente invenção provê ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo juntamente com pelo menos um transportador, diluente, ou excipiente farmaceuticamente aceitável para o composto ou seu sal.

[0011] Noutro aspecto, a presente invenção provê um método para tratar um paciente que sofre de um distúrbio ou condição dependente de aPKC compreendendo: administrar ao paciente um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0012] A presente invenção provê ainda um método para tratar um distúrbio proliferativo num paciente, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Descrição detalhada da invenção

I. Definições

[0013] Quando aqui usado, referindo-se a um valor mensurável tal como, uma quantidade, um intervalo de tempo, e similares, o termo "cerca de" significa abranger variações razoáveis do valor, tal como, por exemplo, $\pm 10\%$ do valor especificado. Por exemplo, a frase "cerca de 50" abrange variações razoáveis de 50, tal como $\pm 10\%$ do valor numérico 50, ou de 45 a 55.

[0014] "Alquila" ou "grupo alquila" refere-se a um radical monovalente de uma cadeia de hidrocarboneto saturado ramificada ou não ramificada. Exemplos incluem, mas não se

limitam a, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, isopropila, terciobutila, isobutila, etc. Grupos alquila contêm, tipicamente, de 1 a 10 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono ou de 1 a 4 átomos de carbono, e podem ser substituídos ou não substituídos.

[0015] "Alquileno" ou "grupo alquileno" refere-se a um radical bivalente de uma cadeia de hidrocarboneto saturado ramificada ou não ramificada. Exemplos incluem, mas não se limitam a, metileno ($-\text{CH}_2-$), os isômeros de etileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isômeros de propileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etc. Grupos alquileno contêm, tipicamente, de 1 a 10 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono, e podem ser substituídos ou não substituídos.

[0016] "Alquenila" ou "grupo alquenila" refere-se a um radical monovalente de uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada contendo pelo menos uma dupla ligação. Exemplos incluem, mas não se limitam a, etenila, 3-buten-1-ila, 2-etenil-butila, e 3-hexen-1-ila. Grupos alquenila contêm, tipicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono, ou de 2 a 4 átomos de carbono, e podem ser substituídos ou não substituídos.

[0017] "Alquinila" ou "grupo alquinila" refere-se a um radical monovalente de uma cadeia de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada contendo pelo menos uma tripla ligação. Exemplos incluem, mas não se limitam a, etinila, 3-butin-1-ila, propinila, 2-butin-1-ila, e 3-pentin-1-ila. Grupos alquinila contêm, tipicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono, ou de 2 a 4

átomos de carbono, e podem ser substituídos ou não substituídos.

[0018] "Arila" ou grupo arila, refere-se a fenila e a sistemas de anéis de hidrocarbonetos bicíclicos ou tricíclicos monovalentes de 7 a 15 membros, incluindo sistemas de anéis ligados por ponte, espiro, e/ou fundidos, nos quais pelo menos um dos anéis é aromático. Grupos arila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, mas não se limitam a, naftila, indanila, 1,2,3,4-tetraidro-naftalenila, e 6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo-ciclo-heptenila. Um grupo arila pode conter 6 (isto é, fenila) ou de 9 a 15 átomos no anel, tal como 6 (isto é, fenila) ou 9 a 11 átomos no anel, por exemplo, 6 (isto é fenila), 9 ou 10 átomos no anel.

[0019] "Arileno" ou grupo arileno refere-se a fenileno ($-C_6H_4-$) ou a sistemas de anéis de hidrocarbonetos bicíclicos ou tricíclicos bivalentes de 7 a 15 membros, incluindo sistemas de anéis ligados por ponte, espiro, e/ou fundidos, nos quais pelo menos um dos anéis é aromático. Grupos arila podem ser substituídos ou não substituídos. Por exemplo, Um grupo arila pode conter 6 (isto é, fenileno) ou de 9 a 15 átomos no anel, tal como 6 (isto é, fenileno) ou 9 a 11 átomos no anel, por exemplo, 6 (isto é fenileno), 9 ou 10 átomos no anel. Um grupo arileno pode incluir também sistemas de anéis substituídos nos carbonos de anel com um ou mais grupos funcionais $-OH$ (que pode ainda tautomerizar para dar um grupo $C=O$ de anel).

[0020] "Arilalquila" ou grupo "arilalquila" refere-se a um grupo alquila no qual se substitui um átomo de hidrogênio por um grupo arila, sendo que grupo alquil e grupo arila são tais

como definidos anteriormente (isto é, arilalquila-). Grupos arilalquila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, mas não se limitam a, benzila ($C_6H_5CH_2-$).

[0021] "Cicloalquila" ou "grupo cicloalquila" refere-se a um sistema de anel carbocíclico não aromático de radical monovalente, que pode ser saturado ou insaturado, substituído ou não substituído, e pode ser monocíclico, bicíclico, ou tricíclico, e pode ser ligado por ponte, espiro, e/ou fundido. Exemplos incluem, mas não se limitam a, ciclopropila, ciclopropenila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, norbornila, norbornenila, biciclo[2.2.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hepteno, biciclo[3.3.1]heptano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, e biciclo[3.3.2]decano. O grupo cicloalquila pode conter de 3 a 10 átomos no anel, tal como de 3 a 7 átomos no anel (por exemplo, 3 átomos no anel, 5 átomos no anel, 6 átomos no anel, ou 7 átomos no anel).

[0022] "Cicloalquil-alquila" ou "grupo cicloalquil-alquila" refere-se a um grupo alquila no qual se substitui um átomo de hidrogênio por um grupo cicloalquila, sendo que o grupo alquila e grupo cicloalquila são tais como definidos anteriormente. Os grupos cicloalquil-alquila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, mas não se limitam a ciclo-hexil-metila ($C_6H_{11}CH_2-$).

[0023] "Haloalquila" ou "grupo haloalquila" refere-se a grupos alquila nos quais se substitui um ou mais átomos de hidrogênio por átomos de halogênios. Haloalquila inclui tanto grupos alquila saturados como grupos alquenila e alquinila

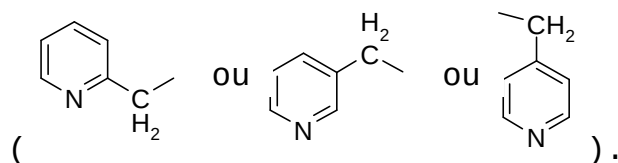
insaturados, tais como, por exemplo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{CI}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ e $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

[0024] "Halogênio" inclui átomos de flúor, cloro, bromo e iodo.

[0025] "Heteroarila" ou "grupo heteroarila" refere-se a (a) anéis aromáticos monocíclicos de 5 e 6 membros, que contêm, além dos átomos de carbono, pelo menos um heteroátomo, tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e (b) anéis bicíclicos e tricíclicos de 7-15 membros, que contêm, além dos átomos de carbono, pelo menos um heteroátomo, tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e nos quais pelo menos um dos anéis é aromático. Grupos heteroarila podem ser substituídos ou não substituídos, e podem ser ligados por ponte, espiro, ou fundidos. Exemplos incluem, mas não se limitam a, 2,3-diidrobenzofuranila, 1,2-diidroquinolinila, 3,4-diidroisoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidroquinolinila, benzoxazinila, benzotiazinila, cromanila, furanila, 2-furanila, 3-furanil, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, oxazolila, piridinila, 2-, 3-, ou 4-piridinila, pirimidinila, 2-, 4-, ou 5-pirimidinila, pirazolila, pirrolila, 2- ou 3-pirrolila, pirazinila, piridazinila, 3- ou 4-piridazinila, 2-pirazinila, tienila, 2-tienila, 3-tienila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila, triazinila, triazolila, piridin-2-ila, piridin-4-ila, pirimidin-2-ila, piridazin-4-ila, pirazin-2-ila, naftiridinila, pteridinila, ftalazinila, purinila, aloxazinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzofurazanila, 2H-1-benzopiranila, benzotiadiazina, benzotiazinila,

benzotiazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, cinolinila, furopiridinila, indolinila, indolizinila, indolila, ou 2-, 3, 4-, 5-, 6-, ou 7-indolila, 3H-indolila, quinazolinila, quinoxalinila, isoindolila, isoquinolinila, 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trienila, 12-oxa-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trienila, 12-azatriciclo[7.2.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trienila, 10-azatriciclo[6.3.2.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trienila, 2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepinila, 1,3,4,5-tetraidro-benzo[d]azepin-2-onila, 1,3,4,5-tetraidro-benzo[b]azepin-2-onila, 2,3,4,5-tetraidro-benzo[c]azepin-1-onila, 1,2,3,4-tetraidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-onila, 2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinila, 5,6,8,9-tetraidro-7-oxa-benzociclo-heptenila, 2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepinila, 1,2,4,5-tetraidro-benzo[e][1,3]diazepin-3-onila, 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila, 3,4-diidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-onila, 6,7,8,9-tetraidro-5-tia-8-aza-benzociclo-heptenila, 5,5-dioxo-6,7,8,9-tetraidro-5-tia-8-aza-benzociclo-heptenila, e 2,3,4,5-tetraidro-benzo[f][1,4]oxazepinila. Por exemplo, um grupo heteroarila pode conter 5, 6, ou de 8 a 15 átomos no anel. Como outro exemplo, um grupo heteroarila pode conter de 5 a 10 átomos no anel, tal como 5, 6, 9, ou 10 átomos no anel.

[0026] "Heteroaril-alquila" ou "grupo heteroaril-alquila" refere-se a um grupo alquila no qual se substitui um átomo de hidrogênio por um grupo heteroarila, sendo que grupo alquila e grupo heteroarila são tais como definidos anteriormente (isto é, heteroaril-alquila-). Grupos heteroaril-alquila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, mas não se limitam a isômeros de piridinila-metila

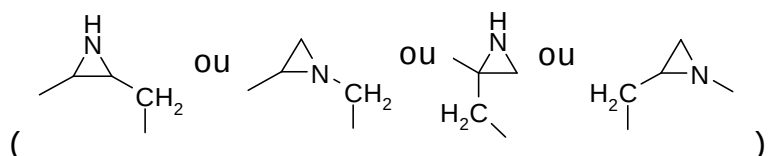


[0027] “Heterocicloalquila” ou “grupo heterocicloalquila” refere-se a anéis não aromáticos monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos de 3-15 membros, que podem, ser saturados ou insaturados, podem ser substituídos ou não substituídos, podem ser ligados por ponte, espiro e/ou fundidos, e que contêm além dos átomos de carbono, pelo menos um heteroátomo, tal como nitrogênio, oxigênio, enxofre ou fósforo. Exemplos incluem, mas não se limitam a, tetraidrofuranila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, piperidila, piperazinila, indolinila, isoindolinila, morfolinila, tiomorfolinila, homomorfolinila, homopiperidila, homopiperazinila, tiomorfolinil-5-óxido, tiomorfolinil-S,S-dióxido, pirrolidinila, tetraidropiranila, piperidinila, tetraidrotienila, homopiperidinila, homotiomorfolinil-S,S-dióxido, oxazolidinonila, diidropirazolila, diidropirrolila, diidropirazinila, diidropiridinila, diidropirimidinila, diidrofurila, diidropiranila, tetraidrotienil-5-óxido, tetraidrotienil-S,S-dióxido, homotiomorfolinil-5-óxido, quinuclidinila, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanila, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octanila, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octanila, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptanila, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octanila, 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonanila, 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonanila, [1,4]oxafosfinanil- 4-óxido, [1,4]azafosfinanil- 4-óxido, [1,2]oxafosfolanil- 2-óxido, fosfinanil-1-óxido, [1,3]azafosfolidinil- 3-óxido, [1,3]oxafosfolanil- 3-óxido e 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanila.

Um grupo heterocicloalquila pode conter, além dos átomos de carbono, pelo menos um nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Por exemplo, um grupo heterocicloalquila pode conter, além dos átomos de carbono, pelo menos um nitrogênio ou oxigênio. Um grupo heterocicloalquila pode conter, além dos átomos de carbono, pelo menos um nitrogênio. Um grupo heterocicloalquila pode conter átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio. Um grupo heterocicloalquila pode conter átomos de carbono e um átomo de oxigênio. Um grupo heterocicloalquila pode conter átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, e um átomo de oxigênio. Um grupo heterocicloalquila pode conter átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, e um átomo de enxofre. Um grupo heterocicloalquila pode conter átomos de carbono e um átomo de enxofre. Um grupo heterocicloalquila pode conter de 3 a 10 átomos no anel. Um grupo heterocicloalquila pode conter de 3 a 7 átomos no anel. Um grupo heterocicloalquila pode conter de 5 a 7 átomos no anel, tal como 5 átomos no anel, 6 átomos no anel, ou 7 átomos no anel. Salvo se indicado ao contrário, onde for possível, os grupos heterocicloalquila anteriores podem estar ligados a C ou ligados a N e resulta na criação de uma estrutura estável. Por exemplo, piperidinila pode piperidina-1-ila (ligado a N) ou piperidina-4-ila (ligado a C).

[0028] "Heterocicloalquileno" ou "grupo heterocicloalquileno" refere-se a radicais bivalentes de sistemas de anéis não aromáticos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos de 3-15 membros, que podem ser saturados ou insaturados, podem ser substituídos ou não substituídos, podem ser ligados por ponte, espiro e/ou fundidos, e que

contêm além dos átomos de carbono, pelo menos um heteroátomo, tal como nitrogênio, oxigênio, enxofre ou fósforo. Exemplos incluem, mas não se limitam a, isômeros de aziridinileno



[0029] O grupo heterocicloalquileno pode conter, além dos átomos de carbono, pelo menos um nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. O grupo heterocicloalquileno pode conter, além dos átomos de carbono, pelo menos um nitrogênio ou oxigênio. O grupo heterocicloalquileno pode conter, além dos átomos de carbono, pelo menos um nitrogênio. Por exemplo, um grupo heterocicloalquileno pode conter de 3 a 10 átomos no anel, tal como de 3 a 7 átomos no anel. Um grupo heterocicloalquileno pode conter de 5 a 7 átomos no anel, tal como 5 átomos no anel, 6 átomos no anel, ou 7 átomos no anel. Salvo se indicado ao contrário, onde for possível, os grupos heterocicloalquileno anteriores podem estar ligados a C ou ligados a N e resulta na criação de uma estrutura estável. Um grupo heterocicloalquileno pode incluir também sistemas de anéis substituídos nos carbonos de anel com um ou mais grupos funcionais -OH (que podem ainda tautomerizar para dar um grupo C=O no anel) e/ou substituído num átomo de enxofre de anel por um (1) ou dois (2) átomos de oxigênio para dar grupos S=O ou SO₂, respectivamente, e/ou substituído num átomo de fósforo de anel por um átomo de oxigênio para dar P=O.

[0030] “Heterocicloalquil-alquila” ou “grupo heterocicloalquil-alquila” refere-se a um grupo alquila no qual se substitui um átomo de hidrogênio por um grupo

heterocicloalquila, sendo que grupo alquila e grupo heterocicloalquila são tais como definidos anteriormente (isto é, heterocicloalquil-alquila-). Grupos heterocicloalquil-alquila podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos incluem, mas não se limitam a, pirrolidinila-metila ($C_4H_8NCH_2-$).

[0031] "Farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a materiais fisiologicamente toleráveis, que, tipicamente, não produzem uma reação alérgica ou outra reação desfavorável, tais como desarranjo gástrico, tontura e similares, quando administrados a um ser humano.

[0032] "Composição farmacêutica" refere-se a uma composição que pode ser usada para tratar uma doença, condição, ou distúrbio em um ser humano.

[0033] "Pseudo-halogênio" refere-se a $-OCN$, $-SCN$, $-CF_3$, e $-CN$.

[0034] "Estável" ou "quimicamente estável" refere-se a um composto que suficientemente robusto para ser isolado a um grau útil de pureza de uma mistura reagente. A presente invenção refere-se apenas à preparação de compostos estáveis. Quando listas de substituintes alternativos incluírem membros que, devido a exigências de valência, estabilidade química, ou outras razões, não puderem ser usados para substituir um grupo particular, a lista tem a intenção de ser lida no contexto de incluir aqueles membros da lista que forem apropriados para substituir o grupo particular. Por exemplo, R^1 pode ser alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13R¹⁹; quando R^1 é metila, o grupo metila é opcionalmente substituído por 1-3R¹⁹.

[0035] "Quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma

quantidade de um composto suficiente para inibir, parar, ou causar um melhoramento num distúrbio ou condição que estiver sendo tratada num paciente particular ou população de pacientes. Por exemplo, num ser humano ou outro mamífero, pode-se determinar experimentalmente uma quantidade terapeuticamente eficaz num laboratório ou numa clínica, ou pode ser a quantidade requerida pelas instruções do FDA (United States Food e Drug Administration), ou agência estrangeira equivalente, para a doença particular e paciente que estiver sendo tratado. Deve-se entender que a determinação de formas de dosagem apropriadas, quantidades de dosagem, e de vias de administração está dentro do nível de conhecimento usual nas técnicas farmacêutica e médica.

[0036] "Tratamento" refere-se à diminuição ou alívio acudo ou profilático de pelo menos um sintoma ou característica associada ou causada por um distúrbio que estiver sendo tratado. Por exemplo, tratamento pode incluir diminuição de vários sintomas de um distúrbio ou erradicação completa de um distúrbio.

II. Compostos

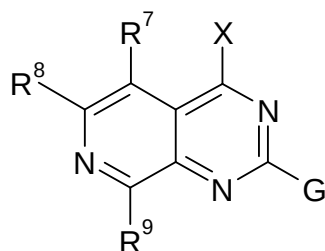
[0037] Definem-se os compostos da presente invenção pelas seguintes incorporações numeradas. Quando uma incorporação de número maior referir-se retroativamente a incorporações anteriores de números menores na alternativa e contiver uma nova limitação não presente nas incorporações de números menores, a incorporação de maior número pretende ser uma descrição expressa de todas e de cada uma das alternativas. Por exemplo, se a incorporação 2 referir-se retroativamente à incorporação 1 e contiver uma limitação não presente na incorporação 1, a incorporação 3 referir-se-á retroativamente

às incorporações 1 ou 2 e conterà as limitações não presentes nas incorporações 1 ou 2, e a incorporação 4 referir-se-á retroativamente a qualquer uma das incorporações 1-3 e conterà as limitações não presentes nas incorporações 1, 2, ou 3, então a incorporação 4 pretende ser uma descrição explícita de uma classe tendo as limitações de incorporações 2 e 4 (isto é, 1, 2, e 4), e uma descrição explícita de uma classe tendo as limitações de incorporações 3 e 4 (isto é, 1, 3, e 4, e 1, 2, 3 e 4). Como exemplo, se a incorporação 1 é um composto de fórmula (I) definindo R^7 , R^8 e R^9 independentemente como alquila ou arila, a incorporação 2 é um composto de acordo com a incorporação 1 definindo R^7 como alquila, a incorporação 3 é um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 definindo R^8 como alquila, e a incorporação 4 é um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 definindo R^9 como alquila, então a incorporação 4 é uma descrição explícita de uma classe tendo as limitações das incorporações 1 e 4 (isto é, um composto de fórmula (I) na qual R^7 e R^8 são alquila ou arila, e R^9 é alquila), uma descrição explícita de uma classe tendo as limitações das incorporações 2 e 4 (isto é, um composto de fórmula (I) na qual R^8 é alquila ou arila, e R^7 e R^9 são alquila), uma descrição explícita de uma classe tendo as limitações das incorporações 3 e 4 (isto é, um composto de fórmula (I) na qual R^7 é alquila ou arila, e R^8 e R^9 são alquila; e um composto de fórmula (I) na qual R^7 , R^8 e R^9 são todos alquila). A este respeito, deve-se notar que quando uma incorporação de número maior referir-se a uma incorporação de número menor e contiver limitações para grupos não presentes na incorporação de número menor, a incorporação de número

maio deve ser interpretada no contexto de ignorar os grupos ausentes. Por exemplo, se a incorporação 1 mencionar um composto de fórmula (I) na qual X é H, alquila de C_{1-10} , ou $-C(=O)R^{28}$, a incorporação 2 mencionar um composto de acordo com a incorporação 1 na qual X é H ou alquila de C_{1-10} , e a incorporação 3 mencionar um composto de acordo com qualquer uma das incorporações 1 ou 2 em que R^{28} é alquila, então a incorporação 3 define uma classe tendo as limitações das incorporações 1 e 3 e uma classe tendo a limitação das incorporações 2 e 3 (isto é, 1, 2, e 3). Na classe definida pelas limitações das incorporações 2 e 3, X não pode ser $-C(=O)R^{28}$; portanto, esta classe deve ser interpretada para ignorar a definição de incorporação 3 de R^{28} = alquila (isto é, a classe de incorporações 2 e 3 tem a mesma abrangência da classe da incorporação 2).

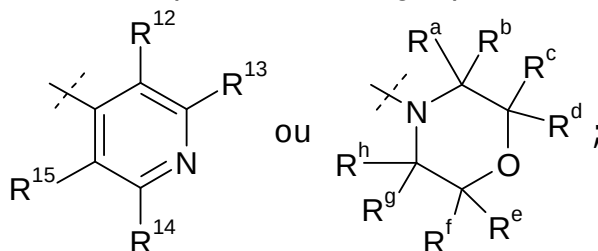
[0038] Definem-se aqui os compostos da presente invenção usando fórmulas estruturais que não mencionam especificamente os números de massa ou as razões isotópicas dos átomos constituintes. Pretende-se que a presente invenção inclua compostos nos quais os átomos constituintes em qualquer razão de formas isotópicas. Por exemplo, átomos de carbono podem estar presentes em qualquer razão de ^{12}C , ^{13}C , e ^{14}C ; átomos de hidrogênio podem estar presentes em qualquer razão de ^1H , ^2H , e ^3H ; etc. Preferivelmente, os átomos constituintes nos compostos da presente invenção estão presentes em suas razões ocorrendo naturalmente de formas isotópicas.

[0039] Incorporação 1. Composto, de Fórmula (I)



(I)

ou um sal do mesmo, na qual G é um grupo de fórmula



X é escolhido de H, alquila de C₁₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-13 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-11 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-19 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-19 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ opcionalmente substituído por 1-21 R¹⁹, cicloalquil-alquila de C₄₋₁₇ opcionalmente substituído por 1-32 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R¹⁹, heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R¹⁹, heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁸, -C(=O)OR²⁸, -C(=O)NR²⁴R²⁸, -C(=O)C(=O)R²⁸, -NR²⁴R²⁸, -NR²⁴NR²⁴R²⁸, -N=NR²⁸, -NR²⁴OR²⁸, -NR²⁴C(=O)R²⁸, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁸, -NR²⁴C(=O)OR²⁸, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²⁸, -NR²⁴C(=O)NR²⁴R²⁸, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁸, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁸, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²⁴R²⁸, -NR²⁴S(=O)₂R²⁸, -NR²⁴S(=O)₂NR²⁴R²⁸, -OR²⁸, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)NR²⁴R²⁸, -OC(=O)OR²⁸, -OS(=O)R²⁸, -OS(=O)₂R²⁸, -OS(=O)₂OR²⁸, -OS(=O)₂NR²⁴R²⁸, -S(=O)_nR²⁸, -S(=O)₂NR²⁴R²⁸, e -S(=O)NR²⁴R²⁸; R⁷, R⁸, R⁹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h são,

independentemente, escolhidos de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{19} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15 opcionalmente substituído por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{25})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{25})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{26})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{22}\text{R}^{23})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{N}=\text{NR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{OR}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{NR}^{25})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{25})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{27}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$,

$-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20}),$ $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78},$ $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23}),$
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20}),$ e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20});$ o qualquer um de R^7 e
 $\text{R}^8, \text{R}^{12}$ e $\text{R}^{13}, \text{R}^{14}$ e $\text{R}^{15}, \text{R}^a$ e R^b, R^a e R^c, R^a e R^e, R^a e R^g, R^b e
 R^d, R^b e R^f, R^b e R^h, R^c e R^d, R^c e R^e, R^c e R^g, R^d e R^f, R^d e $\text{R}^h,$
 R^e e R^f, R^e e R^g, R^f e $\text{R}^h,$ e R^g e R^h pode, juntamente com os
átomos aos quais de ligam, formar um arila de C_{6-11}
opcionalmente substituído por 1-11 $\text{R}^{19},$ cicloalquila de
 C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 $\text{R}^{19},$
heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros opcionalmente
substituído por 1-15 $\text{R}^{19};$ em cada ocorrência, R^{19} é
independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente
substituído por 1-13 $\text{R}^{39},$ alquenila de C_{2-6} opcionalmente
substituído por 1-11 $\text{R}^{39},$ alquinila de C_{2-6} opcionalmente
substituído por 1-9 $\text{R}^{39},$ arila de C_{6-11} opcionalmente
substituído por 1-11 $\text{R}^{39},$ arilalquila de C_{7-16} opcionalmente
substituído por 1-19 $\text{R}^{39},$ cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente
substituído por 1-21 $\text{R}^{39},$ cicloalquil-alquila de C_{4-17}
opcionalmente substituído por 1-32 $\text{R}^{39},$ heterocicloalquila de
3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 $\text{R}^{39},$
heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente
substituído por 1-40 $\text{R}^{39},$ heteroarila de 5-15 membros
opcionalmente substituído por 1-15 $\text{R}^{39},$ heteroaril-alquila de
6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 $\text{R}^{39},$
halogênio, $-\text{CN},$ $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30},$ $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30},$ $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30},$ $-\text{C}(=\text{NR}^{35})\text{R}^{30},$ $-\text{C}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33},$ $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{32}\text{R}^{33},$
 $-\text{C}(=\text{NOR}^{36})\text{R}^{30},$ $-\text{C}(=\text{NNR}^{32}\text{R}^{33})\text{R}^{30},$ $-\text{C}(=\text{NNR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{31})\text{R}^{30},$
 $-\text{C}(=\text{NNR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31})\text{R}^{30},$ $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{32}\text{R}^{33},$ $-\text{NC},$ $-\text{NO}_2,$ $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33},$
 $-\text{NR}^{34}\text{NR}^{32}\text{R}^{33},$ $-\text{N}=\text{NR}^{34},$ $=\text{NR}^{30},$ $=\text{NOR}^{30},$ $-\text{NR}^{34}\text{OR}^{36},$ $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30},$
 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30},$ $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31},$ $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31},$
 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33},$ $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30},$ $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30},$

$-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{30}$,
 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{31}$,
 $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$,
 $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$, $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$, $-\text{OR}^{30}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$,
 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{30}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$,
 $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$, $-\text{Si}(\text{R}^{34})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{30}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{37}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$,
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$; em cada ocorrência
 R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} é,
independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6}
opcionalmente substituído por 1-13 R^{49} , alquenila de C_{2-6}
opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} , alquinila de C_{2-6}
opcionalmente substituído por 1-9 R^{49} , arila de C_{6-11}
opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} , arilalquila de C_{7-16}
opcionalmente substituído por 1-19 R^{49} , cicloalquila de C_{3-11}
opcionalmente substituído por 1-21 R^{49} , cicloalquil-alquila
de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{49} ,
heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
por 1-28 R^{49} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros
opcionalmente substituído por 1-40 R^{49} , heteroarila de 5-15
membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{49} , e heteroaril-
alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27
 R^{49} ; em cada ocorrência R^{28} é, independentemente, escolhido de
alquila de C_{1-10} opcionalmente substituído por 1-13 R^{49} ,
alquenila de C_{2-10} opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} ,
alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{49} ,
arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} ,

arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{49} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{49} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{49} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{49} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{49} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{49} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{59} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{59} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{59} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{59} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{59} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{59} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{59} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{59} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{59} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{59} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} pode formar, juntamente com o átomos de nitrogênio ao qual eles se ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{69} ; em cada ocorrência R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{79} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{79} ,

arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{79} ,
 arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-
 19 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-
 21 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído
 por 1-32 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros
 opcionalmente substituído por 1-28 R^{79} , heterocicloalquila-
 alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40
 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído
 por 1-15 R^{79} , heteroaril-alquila de 6-21 membros
 opcionalmente substituído por 1-27 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-$
 $C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-$
 $C(=O)C(=O)R^{70}$, $-C(=NR^{75})R^{70}$, $-C(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$, $-C(=NOH)NR^{72}R^{73}$,
 $-C(=NOR^{76})R^{70}$, $-C(=NNR^{72}R^{73})R^{70}$, $-C(=NNR^{74}C(=O)R^{71})R^{70}$,
 $-C(=NNR^{74}C(=O)OR^{71})R^{70}$, $-C(=S)NR^{72}R^{73}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$,
 $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$, $-N=NR^{74}$, $=NR^{70}$, $=NOR^{70}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$,
 $-NR^{74}C(=O)C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)C(=O)OR^{71}$,
 $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)OR^{70}$,
 $-NR^{74}C(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=S)R^{70}$,
 $-NR^{74}C(=S)OR^{70}$, $-NR^{74}C(=S)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$,
 $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{74}P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$,
 $-NR^{74}P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-NR^{74}P(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-OR^{70}$, $=O$, $-OCN$,
 $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-OC(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$,
 $-OS(=O)R^{70}$, $-OS(=O)_2R^{70}$, $-OS(=O)_2OR^{70}$, $-OS(=O)_2NR^{72}R^{73}$,
 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-OP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$,
 $-OP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-Si(R^{74})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{70}$,
 $-S(=O)_2OR^{70}$, $-SO_3R^{77}$, $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-S(=O)NR^{72}R^{73}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$,
 $-SP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-SP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$,
 $-SP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$,
 $-P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, e $-P(=O)(SR^{70})(SR^{70})$; em cada ocorrência
 R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} é, independentemente, selecionado
 de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{89} ,

alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{89} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{89} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{89} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{89} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{89} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{89} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{89} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{89} ; em cada ocorrência R^{72} e R^{73} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{99} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{99} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{99} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{99} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{99} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{99} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{99} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{99} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{99} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{99} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{99} ; ou qualquer um de R^{72} e R^{73} pode formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{109} ou um heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{109} ; em cada ocorrência R^{78} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{89} , alquenila de C_{2-6}

opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , alquinila de C_{2-6}
 opcionalmente substituído por 1-9 R^{89} , arila de C_{6-11}
 opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , arilalquila de C_{7-16}
 opcionalmente substituído por 1-19 R^{89} , cicloalquila de C_{3-11}
 opcionalmente substituído por 1-21 R^{89} , cicloalquil-alquila
 de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{89} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
 por 1-28 R^{89} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros
 opcionalmente substituído por 1-40 R^{89} , heteroarila de 5-15
 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{89} , e heteroaril-
 alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27
 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo
 podem, juntamente com o átomo de fósforo ligado a eles,
 formar um heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente
 substituído por 1-6 R^{89} ; em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e
 R^{109} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6}
 opcionalmente substituído por 1-13 R^{119} , alquenila de C_{2-6}
 opcionalmente substituído por 1-11 R^{119} , alquinila de C_{2-6}
 opcionalmente substituído por 1-9 R^{119} , arila de C_{6-11}
 opcionalmente substituído por 1-11 R^{119} , arilalquila de C_{7-16}
 opcionalmente substituído por 1-19 R^{119} , cicloalquila de C_{3-11}
 opcionalmente substituído por 1-21 R^{119} , cicloalquil-alquila
 de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32
 R^{119} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R^{119} , heterocicloalquila-alquila de 4-21
 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{119} , heteroarila
 de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{119} ,
 heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído
 por 1-27 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-$
 $C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-C(=O)C(=O)R^{110}$, $-C(=NR^{115})R^{110}$, $-$
 $C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-C(=NOH)NR^{112}R^{113}$, $-$

$C(=NOR^{116})R^{110}$, $-C(=NNR^{112}R^{113})R^{110}$,
 $C(=NNR^{114}C(=O)R^{111})R^{110}$, $-C(=NNR^{114}C(=O)OR^{111})R^{110}$, $-C(=S)NR^{112}R^{113}$,
 $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}NR^{112}R^{113}$, $-N=NR^{114}$, $=NR^{110}$, $=NOR^{110}$,
 $-NR^{114}OR^{116}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$,
 $-NR^{114}C(=O)C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$,
 $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)OR^{110}$,
 $-NR^{114}C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=S)R^{110}$,
 $-NR^{114}C(=S)OR^{110}$, $-NR^{114}C(=S)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$,
 $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}P(=O)R^{118}R^{118}$,
 $-NR^{114}P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$, $-NR^{114}P(=O)(OR^{110})(OR^{110})$,
 $-NR^{114}P(=O)(SR^{110})(SR^{110})$, $-OR^{110}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{110}$,
 $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$, $-OC(=O)OR^{110}$, $-OC(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-OS(=O)R^{110}$,
 $-OS(=O)_2R^{110}$, $-OS(=O)_2OR^{110}$, $-OS(=O)_2NR^{112}R^{113}$, $-OP(=O)R^{118}R^{118}$,
 $-OP(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$, $-OP(=O)(OR^{110})(OR^{110})$,
 $-OP(=O)(SR^{110})(SR^{110})$, $-Si(R^{114})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{110}$,
 $-S(=O)_2OR^{110}$, $-SO_3R^{1111}$, $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$, $-S(=O)NR^{112}R^{113}$,
 $-SP(=O)R^{118}R^{118}$, $-SP(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$,
 $-SP(=O)(OR^{110})(OR^{110})$, $-SP(=O)(SR^{110})(SR^{110})$, $-P(=O)R^{118}R^{118}$,
 $-P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$, $-P(=O)(OR^{110})(OR^{110})$, e
 $-P(=O)(SR^{110})(SR^{110})$; em cada ocorrência, R^{110} , R^{111} , R^{114} , R^{115} ,
 R^{116} e R^{117} é, independentemente, escolhido de H, alquila de
 C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{129} , alquenila de
 C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{129} , alquinila de
 C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{129} , arila de C_{6-11}
opcionalmente substituído por 1-11 R^{129} , arilalquila de
 C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{129} , cicloalquila de
 C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{129} , cicloalquil-
alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{129} ,
heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
por 1-28 R^{129} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros
opcionalmente substituído por 1-40 R^{129} , heteroarila de 5-15

membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{129} , e heteroaril-
 alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27
 R^{129} ; em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} é, independentemente,
 escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por
 1-13 R^{139} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11
 R^{139} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{139} ,
 arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{139} ,
 arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{139} ,
 cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{139} ,
 cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-
 32 R^{139} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R^{139} , heterocicloalquila-alquila de 4-21
 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{139} , heteroarila
 de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{139} , e
 heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído
 por 1-27 R^{139} ; ou qualquer R^{112} e R^{113} pode formar, juntamente
 com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, um
 heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
 por 1-28 R^{149} ou um heteroarila de 5-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-15 R^{149} ; em cada ocorrência, R^{118} é,
 independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente
 substituído por 1-13 R^{129} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente
 substituído por 1-11 R^{129} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente
 substituído por 1-9 R^{129} , arila de C_{6-11} opcionalmente
 substituído por 1-11 R^{129} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente
 substituído por 1-19 R^{129} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente
 substituído por 1-21 R^{129} , cicloalquil-alquila de
 C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{129} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
 por 1-28 R^{129} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros
 opcionalmente substituído por 1-40 R^{129} , heteroarila de 5-15

membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{129} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{129} ; em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{159} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{159} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{159} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{159} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{159} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{159} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{159} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{159} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{159} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{159} , heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{159} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{150}$, $-C(=O)OR^{150}$, $-C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-C(=O)C(=O)R^{150}$, $-C(=NR^{155})R^{150}$, $-C(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$, $-C(=NOH)NR^{152}R^{153}$, $-C(=NOR^{156})R^{150}$, $-C(=NNR^{152}R^{153})R^{150}$, $-C(=NNR^{154}C(=O)R^{151})R^{150}$, $-C(=NNR^{154}C(=O)OR^{151})R^{150}$, $-C(=S)NR^{152}R^{153}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}NR^{152}R^{153}$, $-N=NR^{154}$, $=NR^{150}$, $=NOR^{150}$, $-NR^{154}OR^{156}$, $-NR^{154}C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}C(=O)C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}C(=O)OR^{151}$, $-NR^{154}C(=O)C(=O)OR^{151}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)OR^{150}$, $-NR^{154}C(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}C(=O)C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}C(=S)R^{150}$, $-NR^{154}C(=S)OR^{150}$, $-NR^{154}C(=S)NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$, $-NR^{154}S(=O)_2NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}P(=O)R^{158}R^{158}$, $-NR^{154}P(=O)(NR^{152}R^{153})(NR^{152}R^{153})$, $-NR^{154}P(=O)(OR^{150})(OR^{150})$, $-NR^{154}P(=O)(SR^{150})(SR^{150})$, $-OR^{150}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{150}$, $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$, $-OC(=O)OR^{150}$, $-OC(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$, $-OS(=O)R^{150}$, $-OS(=O)_2R^{150}$, $-OS(=O)_2OR^{150}$, $-OS(=O)_2NR^{152}R^{153}$, $-OP(=O)R^{158}R^{158}$,

$-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{152}\text{R}^{153})(\text{NR}^{152}\text{R}^{153}),$ $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{150})(\text{OR}^{150}),$
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{150})(\text{SR}^{150}),$ $-\text{Si}(\text{R}^{154})_3,$ $-\text{SCN},$ $=\text{S},$ $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{150},$
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{150},$ $-\text{SO}_3\text{R}^{1515},$ $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}\text{R}^{153},$ $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153},$
 $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{158}\text{R}^{158},$ $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{152}\text{R}^{153})(\text{NR}^{152}\text{R}^{153}),$
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{150})(\text{OR}^{150}),$ $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{150})(\text{SR}^{150}),$ $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{158}\text{R}^{158},$
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{152}\text{R}^{153})(\text{NR}^{152}\text{R}^{153}),$ $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{150})(\text{OR}^{150}),$ e
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{150})(\text{SR}^{150});$ em cada ocorrência $\text{R}^{150}, \text{R}^{151}, \text{R}^{154}, \text{R}^{155},$
 R^{156} e R^{157} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 $\text{R}^{169},$ alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 $\text{R}^{169},$ alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 $\text{R}^{169},$ arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 $\text{R}^{169},$ arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 $\text{R}^{169},$ cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 $\text{R}^{169},$ cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 $\text{R}^{169},$ heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 $\text{R}^{169},$ heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 $\text{R}^{169},$ heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 $\text{R}^{169},$ e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 $\text{R}^{169};$ em cada ocorrência R^{152} e R^{153} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 $\text{R}^{179},$ alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 $\text{R}^{179},$ alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 $\text{R}^{179},$ arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 $\text{R}^{179},$ arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 $\text{R}^{179},$ cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 $\text{R}^{179},$ cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 $\text{R}^{179},$ heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 $\text{R}^{179},$ heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 $\text{R}^{179},$ heteroarila

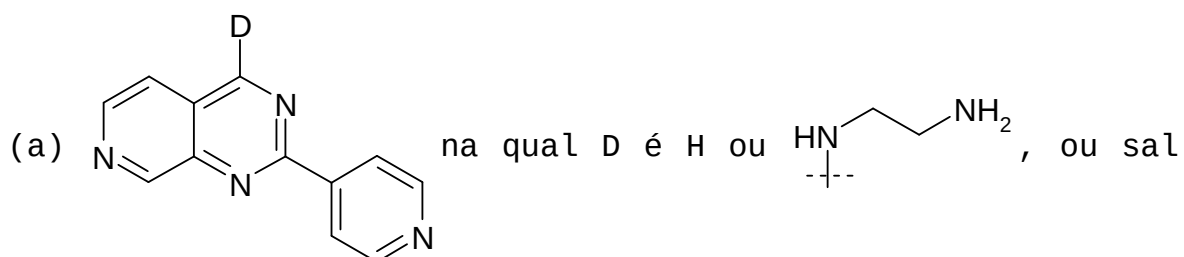
de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{179} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{179} ; ou qualquer de R^{152} e R^{153} pode formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{189} ou um heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{189} ; em cada ocorrência, R^{158} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{169} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{169} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{169} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{169} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{169} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{169} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{169} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{169} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{169} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{169} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{169} ; em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{199} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{199} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{199} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{199} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{199} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{199} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{199} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{199} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros

opcionalmente substituído por 1-40 R^{199} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{199} , heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{199} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})R^{190}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{195})R^{190}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{195})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{196})R^{190}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{192}R^{193})R^{190}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{194}\text{C}(=\text{O})R^{191})R^{190}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{191})R^{190}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{N}=\text{NR}^{194}$, $=\text{NR}^{190}$, $=\text{NOR}^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{OR}^{196}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})R^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})R^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{191}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{191}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})R^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{NR}^{195})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{S})R^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{S}(=\text{O})_2R^{191}$, $-\text{NR}^{194}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{P}(=\text{O})R^{198}R^{198}$, $-\text{NR}^{194}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{192}R^{193})(\text{NR}^{192}R^{193})$, $-\text{NR}^{194}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{190})(\text{OR}^{190})$, $-\text{NR}^{194}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{190})(\text{SR}^{190})$, $-\text{OR}^{190}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{190}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{195})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{OS}(=\text{O})R^{190}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2R^{190}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{190}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{OP}(=\text{O})R^{198}R^{198}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{192}R^{193})(\text{NR}^{192}R^{193})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{190})(\text{OR}^{190})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{190})(\text{SR}^{190})$, $-\text{Si}(R^{194})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_nR^{190}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{190}$, $-\text{SO}_3R^{1919}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{192}R^{193}$, $-\text{SP}(=\text{O})R^{198}R^{198}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{192}R^{193})(\text{NR}^{192}R^{193})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{190})(\text{OR}^{190})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{190})(\text{SR}^{190})$, $-\text{P}(=\text{O})R^{198}R^{198}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{192}R^{193})(\text{NR}^{192}R^{193})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{190})(\text{OR}^{190})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{190})(\text{SR}^{190})$; em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{209} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{209} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{209} , cicloalquila de

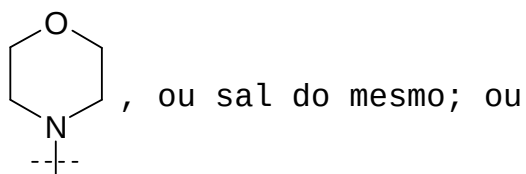
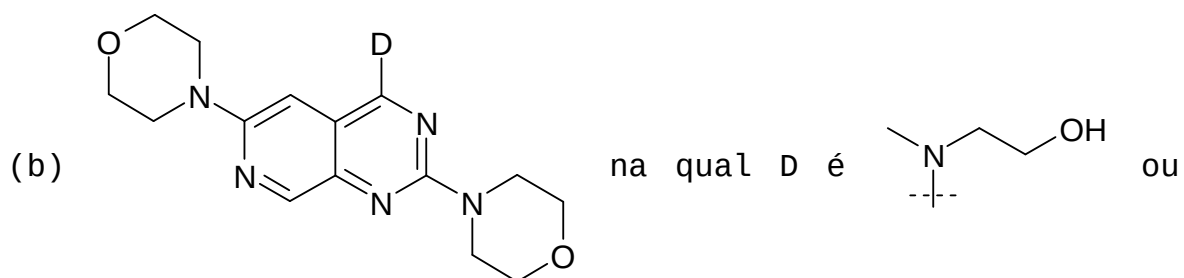
C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{209} , cicloalquil-
 alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{209} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
 por 1-28 R^{209} , heterocicloalquila-alquila de 4-21 membros
 opcionalmente substituído por 1-40 R^{209} , heteroarila de 5-15
 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{209} , e heteroaril-
 alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27
 R^{209} ; em cada ocorrência R^{192} e R^{193} é, independentemente,
 escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por
 1-13 R^{219} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11
 R^{219} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{219} ,
 arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{219} ,
 arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{219} ,
 cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{219} ,
 cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-
 32 R^{219} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R^{219} , heterocicloalquil-alquila de 4-21
 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{219} , heteroarila
 de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{219} , e
 heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído
 por 1-27 R^{219} ; ou qualquer de R^{192} e R^{193} pode formar,
 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam,
 um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R^{229} ou um heteroarila de 5-15 membros
 opcionalmente substituído por 1-15 R^{229} ; em cada ocorrência,
 R^{198} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6}
 opcionalmente substituído por 1-13 R^{209} , alquenila de C_{2-6}
 opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , alquinila de C_{2-6}
 opcionalmente substituído por 1-9 R^{209} , arila de C_{6-11}
 opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , arilalquila de C_{7-16}
 opcionalmente substituído por 1-19 R^{209} , cicloalquila de C_{3-11}

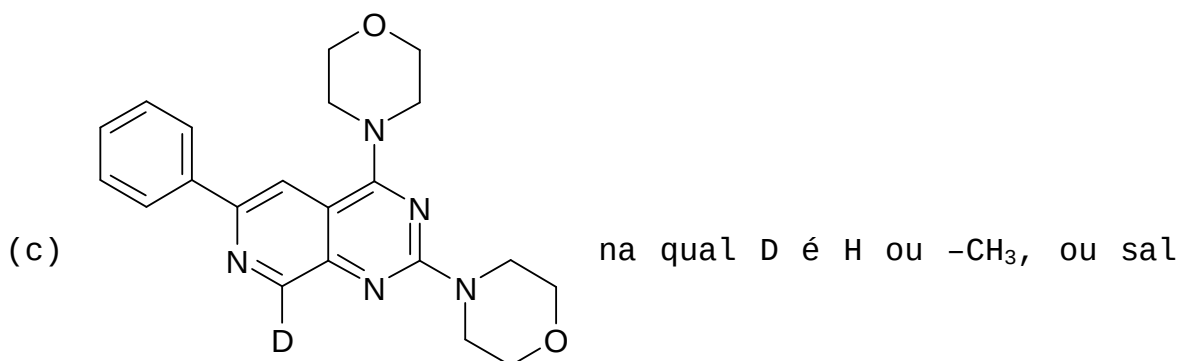
opcionalmente substituído por 1-21 R^{209} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{209} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{209} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{209} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{209} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{209} ; em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} , cicloalquila de C_{3-11} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} , heterocicloalquila de 3-15 membros, heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros, heteroarila de 5-15 membros, heteroaril-alquila de 6-21 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{230}$, $-C(=O)OR^{230}$, $-C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-C(=O)C(=O)R^{230}$, $-C(=NR^{230})R^{230}$, $-C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-C(=NOH)NR^{230}R^{230}$, $-C(=NOR^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}R^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}C(=O)R^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}C(=O)OR^{230})R^{230}$, $-C(=S)NR^{230}R^{230}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}NR^{230}R^{230}$, $-N=NR^{230}$, $=NR^{230}$, $=NOR^{230}$, $-NR^{230}OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=S)R^{230}$, $-NR^{230}C(=S)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=S)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}P(=O)R^{231}R^{231}$, $-NR^{230}P(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$, $-NR^{230}P(=O)(OR^{230})(OR^{230})$, $-NR^{230}P(=O)(SR^{230})(SR^{230})$, $-OR^{230}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{230}$, $-OC(=O)NR^{230}R^{230}$, $-OC(=O)OR^{230}$, $-OC(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-OS(=O)R^{230}$, $-OS(=O)_2R^{230}$, $-OS(=O)_2OR^{230}$, $-OS(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-OP(=O)R^{231}R^{231}$, $-OP(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$, $-OP(=O)(OR^{230})(OR^{230})$, $-OP(=O)(SR^{230})(SR^{230})$, $-Si(R^{230})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{230}$,

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{230}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$,
 $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{230})(\text{SR}^{230})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$,
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230})$, e
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{230})(\text{SR}^{230})$; em cada ocorrência, R^{230} é,
independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} alkil e
haloalquila de C_{1-6} ; em cada ocorrência R^{231} é,
independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} e haloalquila
de C_{1-6} ; e, em cada ocorrência, n é, independentemente,
escolhido de 0, 1, e 2; com a condição que o composto não é



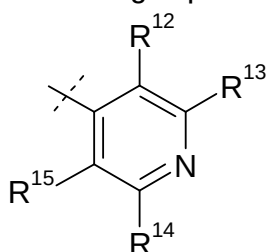
do mesmo;



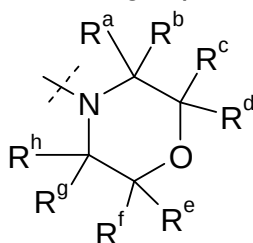


do mesmo.

[0040] Incorporação 2. Composto, de acordo com a incorporação 1, onde G ser um grupo de fórmula



[0041] Incorporação 3. Composto, de acordo com a incorporação 1, onde G ser um grupo de fórmula



[0042] Incorporação 4. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde de X ser escolhido de H, alquila de C₁₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-13 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-11 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-9 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-11 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-19 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-21 R¹⁹, cicloalquil-alquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-32 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente

por 1-28 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-C(=O)C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}NR^{24}R^{28}$, $-N=NR^{28}$, $-NR^{24}OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$, $-OC(=O)OR^{28}$, $-OS(=O)R^{28}$, $-OS(=O)_2R^{28}$, $-OS(=O)_2OR^{28}$, $-OS(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, e $-S(=O)NR^{24}R^{28}$.

[0043] Incorporação 5. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde de X ser escolhido de H, alquila de C_{1-10} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$, $-OS(=O)R^{28}$, $-OS(=O)_2R^{28}$, $-OS(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, e

$-S(=O)NR^{24}R^{28}$.

[0044] Incorporação 6. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, alquila de C_{1-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$, $-OS(=O)R^{28}$, $-OS(=O)_2R^{28}$, $-OS(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, e $-S(=O)NR^{24}R^{28}$.

[0045] Incorporação 7. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-7} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,

heterocicloalquil-alquila de 4-7 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$, $-OS(=O)R^{28}$, $-OS(=O)_2R^{28}$, $-OS(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, e $-S(=O)NR^{24}R^{28}$.

[0046] Incorporação 8. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-7} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-7 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, e $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$.

[0047] Incorporação 9. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6}

substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10}
 substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11}
 substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6}
 substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila C_{4-7} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-7 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$, $-OS(=O)R^{28}$, $-OS(=O)_2R^{28}$, $-OS(=O)_2NR^{24}R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$, e $-S(=O)NR^{24}R^{28}$.

[0048] Incorporação 10. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-7} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-7 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, e

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$.

[0049] Incorporação 11. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$, $-\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{28}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$.

[0050] Incorporação 12. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$, $-\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{28}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$.

[0051] Incorporação 13. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,

heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0052] Incorporação 14. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0053] Incorporação 15. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-7} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-7 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, e $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$.

[0054] Incorporação 16. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6}

substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, e $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$.

[0055] Incorporação 17. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, $-OR^{28}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-S(=O)_nR^{28}$, e $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$.

[0056] Incorporação 18. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0057] Incorporação 19. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de

heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-C(=O)R^{28}$, $-C(=O)NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}R^{28}$, $-NR^{24}C(=O)R^{28}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0058] Incorporação 20. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-NR^{24}R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0059] Incorporação 21. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , $-NR^{24}R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0060] Incorporação 22. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , $-NR^{24}R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0061] Incorporação 23. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , $-NR^{24}R^{28}$, e $-OR^{28}$.

[0062] Incorporação 24. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$.

[0063] Incorporação 25. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$.

[0064] Incorporação 26. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , $-NR^{24}R^{28}$, $-OR^{28}$, e $-SR^{28}$.

[0065] Incorporação 27. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$.

[0066] Incorporação 28. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, heterocicloalquila de 3-9 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$.

[0067] Incorporação 29. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-9 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$.

[0068] Incorporação 30. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H, heterocicloalquila de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$.

[0069] Incorporação 31. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-6 R¹⁹, e -NR²⁴R²⁸.

[0070] Incorporação 32. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R¹⁹.

[0071] Incorporação 33. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-9 membros opcionalmente substituído por 1-6 R¹⁹.

[0072] Incorporação 34. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-6 R¹⁹.

[0073] Incorporação 35. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-6 R¹⁹.

[0074] Incorporação 36. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de heterocicloalquila de 6 membros opcionalmente substituído por 1-6 R¹⁹.

[0075] Incorporação 37. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser morfolinila, piperidinila, ou piperazinila substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0076] Incorporação 38. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser piperidinila, ou

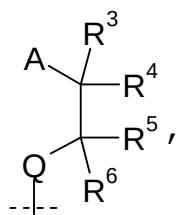
piperazinila substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0077] Incorporação 39. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser piperidinila substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0078] Incorporação 40. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser piperazinila substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0079] Incorporação 41. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser $-NR^{24}R^{28}$.

[0080] Incorporação 42. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de H e

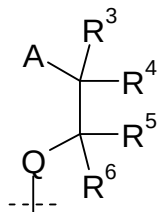


na qual A é $-NR^1R^2$, $-CR^iR^jR^k$, $-OR^{18a}$, ou $-SR^{18b}$; Q é $-NR^{11}-$, $-CR^mR^n-$, $-O-$, ou $-S-$; R^k é H, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{18c}$, $-SR^{18d}$, ou $-CR^oR^pR^q$; R^q é H, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{16a}R^{17a}$ ou $-OR^{18e}$; R¹, R², R¹¹, R¹⁶, R¹⁷, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{18b}, R^{18c}, R^{18d}, e R^{18e} são independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-13 R⁷⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-11 R⁷⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-9 R⁷⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-11 R⁷⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-19 R⁷⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-21 R⁷⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-32 R⁷⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R⁷⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R⁷⁹, heteroarila de 5-15

membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{79} , heteroaril-
 alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27
 R^{79} , e $-OR^{70}$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p são
 independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído
 opcionalmente por 1-13 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído
 opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído
 opcionalmente por 1-19 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído
 opcionalmente por 1-21 R^{79} , cicloalquil-alquila de
 C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{79} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente
 por 1-28 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros
 substituído opcionalmente por 1-40 R^{79} , heteroarila de 5-15
 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{79} , heteroaril-
 alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27
 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-$
 $C(=O)C(=O)R^{70}$, $-C(=NR^{75})R^{70}$, $-C(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$, $-$
 $C(=NOH)NR^{72}R^{73}$, $-C(=NOR^{76})R^{70}$, $-C(=NNR^{72}R^{73})R^{70}$, $-$
 $C(=NNR^{74}C(=O)R^{71})R^{70}$, $-C(=NNR^{74}C(=O)OR^{71})R^{70}$, $-C(=S)NR^{72}R^{73}$, $-$
 NC , $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$, $-N=NR^{74}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$,
 $-NR^{74}C(=O)C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-$
 $NR^{74}C(=O)C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)R^{70}$,
 $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)OR^{70}$, $-NR^{74}C(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$,
 $-NR^{74}C(=O)C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=S)R^{70}$, $-NR^{74}C(=S)OR^{70}$,
 $-NR^{74}C(=S)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$,
 $-NR^{74}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{74}P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$,
 $-NR^{74}P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-NR^{74}P(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-OR^{70}$, $-OCN$,
 $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-OC(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$,
 $-OS(=O)R^{70}$, $-OS(=O)_2R^{70}$, $-OS(=O)_2OR^{70}$, $-OS(=O)_2NR^{72}R^{73}$,

$-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-OP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$,
 $-OP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-Si(R^{74})_3$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{70}$, $-S(=O)_2OR^{70}$,
 $-SO_3R^{77}$, $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-S(=O)NR^{72}R^{73}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$,
 $-SP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-SP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$,
 $-SP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$,
 $-P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, e $-P(=O)(SR^{70})(SR^{70})$; ou qualquer um de R^1 e
 R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e
 R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} ,
 R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 ,
 R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} ,
 R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n
 podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente
 por 1-28 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído
 opcionalmente por 1-15 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 ,
 R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e
 R^6 e R^m podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam,
 formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} ,
 cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{79} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente
 por 1-28 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído
 opcionalmente por 1-15 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 podem juntos
 formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 ,
 R^i e R^j , e R^m e R^n podem juntos formar $=O$, $=NR^{70}$, $=NOR^{70}$, ou
 $=S$.

[0081] Incorporação 43. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser



na qual A é $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{CR}^i\text{R}^j\text{R}^k$, $-\text{OR}^{18a}$, ou $-\text{SR}^{18b}$; Q é $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^m\text{R}^n-$, $-\text{O}-$, ou $-\text{S}-$; R^k é H, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{18c}$, $-\text{SR}^{18d}$, ou $-\text{CR}^o\text{R}^p\text{R}^q$; R^q é H, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{16a}\text{R}^{17a}$ ou $-\text{OR}^{18e}$; R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} são independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{79} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{79} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{79} , heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{79} , e $-\text{OR}^{70}$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p são independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{79} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{79} ,

heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{79} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{79} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{75})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{75})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{76})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{72}\text{R}^{73})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{71})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{71})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{N}=\text{NR}^{74}$, $-\text{NR}^{74}\text{OR}^{76}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{NR}^{75})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{75})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$, $-\text{Si}(\text{R}^{74})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{70}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{77}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n

podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 podem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n podem juntos formar $=O$, $=NR^{70}$, $=NOR^{70}$, ou $=S$.

[0082] Incorporação 44. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , e $-OR^{70}$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p são independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-C(=O)C(=O)R^{70}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$, $-N=NR^{74}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)OR^{70}$, $-NR^{74}C(=O)C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{74}P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-NR^{74}P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-OR^{70}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-OS(=O)R^{70}$, $-OS(=O)_2R^{70}$, $-OS(=O)_2OR^{70}$, $-OS(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-OP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-Si(R^{74})_3$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{70}$, $-S(=O)_2OR^{70}$, $-SO_3R^{77}$, $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-S(=O)NR^{72}R^{73}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$, $-SP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-SP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-SP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, e $-P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 ,

R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 podem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n podem juntos formar $=O$, $=NR^{70}$, $=NOR^{70}$, ou $=S$.

[0083] Incorporação 45. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído

opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , e $-OR^{70}$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-C(=O)C(=O)R^{70}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$, $-N=NR^{74}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{74}P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-NR^{74}P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-OR^{70}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-OS(=O)R^{70}$, $-OS(=O)_2R^{70}$, $-OS(=O)_2OR^{70}$, $-OS(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-OP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{70}$, $-S(=O)_2OR^{70}$, $-SO_3R^{77}$, $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-S(=O)NR^{72}R^{73}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$, $-SP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, $-SP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-SP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$, e $-P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e

R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n poder, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m poder, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 poderem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar =0.

[0084] Incorporação 46. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-11 membros substituído

opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , e heteroaril-alquila de 6-12 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroaril-alquila de 6-12 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OS(=O)R^{70}$, $-OS(=O)_2OR^{70}$, $-OS(=O)_2OR^{70}$, $-OS(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{70}$, $-S(=O)_2OR^{70}$, $-SO_3R^{77}$, $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, e $-S(=O)NR^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n poder, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-11

membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m poder, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 poderem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar $=O$.

[0085] Incorporação 47. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquil-alquila de C_{4-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , e heteroaril-alquila de 6-12 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-10

R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} ,
 arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ,
 arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ,
 cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ,
 cicloalquil-alquila de C_{4-11} substituído opcionalmente por 1-
 10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído
 opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-11
 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila
 de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ,
 heteroaril-alquila de 6-12 membros substituído opcionalmente
 por 1-10 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$,
 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$,
 $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$,
 $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-SCN$,
 $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 ,
 R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e
 R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 ,
 R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} ,
 R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n ,
 R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n poderem,
 juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar
 heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente
 por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído
 opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 ,
 R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e
 R^6 e R^m poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam,
 formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ,
 cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ,
 heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente
 por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído

opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 poderem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar =O.

[0086] Incorporação 48. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , e heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^0 , e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 ,

R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} , heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 poderem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar =O.

[0087] Incorporação 49. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , e heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16}

substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{OR}^{76}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{70}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 poderem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar $=\text{O}$.

[0088] Incorporação 50. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente

escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, e arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹; R³, R⁴, R⁵, R⁶, Rⁱ, R^j, R^m, Rⁿ, R^o, e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -OR⁷⁰, -OC(=O)R⁷⁰, -S(=O)_nR⁷⁰, e -S(=O)₂NR⁷²R⁷³; ou qualquer um de R¹ e R², R¹ e R³, R¹ e R⁵, R¹ e R¹¹, R¹ e Rⁿ, R⁴ e R¹¹, R⁶ e R¹¹, R¹⁶ e R¹⁷, R¹⁶ e Rⁱ, R¹⁶ e R³, R¹⁶ e R⁵, R¹⁶ e R¹¹, R¹⁶ e Rⁿ, R^j e R¹¹, R^{18a} e R³, R^{18a} e R⁵, R^{18a} e R¹¹, R^{18a} e Rⁿ, R^{18b} e R³, R^{18b} e R⁵, R^{18b} e R¹¹, R^{18b} e Rⁿ, R^{18c} e Rⁱ, R^{18c} e R³, R^{18c} e R⁵, R^{18c} e R¹¹, R^{18c} e Rⁿ, R^{18d} e Rⁱ, R^{18d} e R³, R^{18d} e R⁵, R^{18d} e R¹¹, e R^{18d} e Rⁿ poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹; ou qualquer um de R³ e R⁴, R³ e R⁶, R⁵ e R⁶, Rⁱ e R^j, Rⁱ e R⁴, Rⁱ e R⁵, Rⁱ e Rⁿ, R^m e Rⁿ, R⁴ e R^m, e R⁶ e R^m poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, ou heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹; ou qualquer um de R³ e R⁴, R⁵ e R⁶, Rⁱ e R^j, e R^m e Rⁿ poderem juntos formar =O.

[0089] Incorporação 51. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R¹, R², R¹¹, R¹⁶, R¹⁷, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{18b}, R^{18c}, R^{18d}, e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por

1-6 R⁷⁹, e arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹; R³, R⁴, R⁵, R⁶, Rⁱ, R^j, R^m, Rⁿ, R^o, e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -OR⁷⁰, -OC(=O)R⁷⁰, -S(=O)_nR⁷⁰, e -S(=O)₂NR⁷²R⁷³; ou qualquer um de R¹ e R², R¹ e R³, R¹ e R⁵, R¹ e R¹¹, R¹ e Rⁿ, R⁴ e R¹¹, R⁶ e R¹¹, R¹⁶ e R¹⁷, R¹⁶ e Rⁱ, R¹⁶ e R³, R¹⁶ e R⁵, R¹⁶ e R¹¹, R¹⁶ e Rⁿ, R^j e R¹¹, R^{18a} e R³, R^{18a} e R⁵, R^{18a} e R¹¹, R^{18a} e Rⁿ, R^{18c} e Rⁱ, R^{18c} e R³, R^{18c} e R⁵, R^{18c} e R¹¹, e R^{18c} e Rⁿ poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹; ou qualquer um de R³ e R⁴, R³ e R⁶, R⁵ e R⁶, Rⁱ e R^j, Rⁱ e R⁴, Rⁱ e R⁵, Rⁱ e Rⁿ, R^m e Rⁿ, R⁴ e R^m, e R⁶ e R^m poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, ou heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹; ou qualquer um de R³ e R⁴, R⁵ e R⁶, Rⁱ e R^j, e R^m e Rⁿ poderem juntos formar =O.

[0090] Incorporação 52. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R¹, R², R¹¹, R¹⁶, R¹⁷, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{18b}, R^{18c}, R^{18d}, e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, e arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹; R³, R⁴, R⁵, R⁶, Rⁱ, R^j, R^m, Rⁿ, R^o, e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído

opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16}
 substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10}
 substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de
 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , halogênio,
 $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$,
 $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{71}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{70}$, e
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e
 R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16}
 e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e
 R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , e R^{18c} e
 R^n poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam,
 formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído
 opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 ,
 R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar $=\text{O}$.

[0091] Incorporação 53. Composto de acordo com qualquer uma
 das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} ,
 R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente
 escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por
 1-6 R^{79} , e arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por
 1-6 R^{79} ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem
 independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído
 opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16}
 substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10}
 substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de
 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , halogênio,
 $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$,
 $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{71}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{70}$, e
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e

R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , e R^{18a} e R^{11} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar =O.

[0092] Incorporação 54. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , e arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, -CN, -C(=O) R^{70} , -C(=O)O R^{70} , -C(=O)N $R^{72}R^{73}$, -N $R^{72}R^{73}$, -N $R^{74}C(=O)R^{70}$, -N $R^{74}S(=O)_2R^{71}$, -O R^{70} , -OC(=O) R^{70} , -S(=O) $_nR^{70}$, e -S(=O) $_2N R^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^{16} e R^5 , R^j e R^{11} , e R^{18a} e R^{11} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou R^3 e R^4 poderem juntos formar =O.

[0093] Incorporação 55. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , e arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem

independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , $-CN$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, e $-OR^{70}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^{16} e R^5 , R^j e R^{11} , e R^{18a} e R^{11} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou R^3 e R^4 poderem juntos formar =O.

[0094] Incorporação 56. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , e arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^3 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 ,

R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ou heteroarila de 5-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou R^4 e R^5 ou R^n e R^5 poderem juntos formar uma dupla ligação; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar $=O$.

[0095] Incorporação 57. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^2 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , e arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^0 , e R^p serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^3 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente

por 1-6 R^{79} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{71}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{70}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , ou heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar $=\text{O}$.

[0096] Incorporação 58. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^2 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , e arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^3 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ,

heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-OR^{70}$, $-OC(=O)R^{70}$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , e R^{18c} e R^n poderão, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m poderão, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , ou heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderão juntos formar =O.

[0097] Incorporação 59. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^2 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , e arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^3 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ,

heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}R^{73}$, $-\text{NR}^{72}R^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2R^{71}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{70}$, $-\text{S}(=\text{O})_nR^{70}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , e R^{18c} e R^n poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer um de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar =O.

[0098] Incorporação 60. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde 0-3 de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0099] Incorporação 61. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde 0-2 de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila

substituído opcionalmente ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0100] Incorporação 62. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde 1-2 de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0101] Incorporação 63. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde nenhum de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila substituído opcionalmente ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0102] Incorporação 64. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila

substituído opcionalmente ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0103] Incorporação 65. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde dois de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0104] Incorporação 66. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde 0-3 de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0105] Incorporação 67. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde 0-2 de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0106] Incorporação 68. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde 1-2 de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0107] Incorporação 69. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde nenhum de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0108] Incorporação 70. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0109] Incorporação 71. Composto, de acordo com a incorporação 70, onde o dito heterocicloalquila substituído opcionalmente ser heterocicloalquila de 3-7 membros

substituído opcionalmente por 1-4 R^{79} .

[0110] Incorporação 72. Composto, de acordo com a incorporação 70, onde o dito heterocicloalquila substituído opcionalmente ser heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{79} .

[0111] Incorporação 73. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-59, onde dois de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , R^{18a} e R^3 , R^{18a} e R^5 , R^{18a} e R^{11} , R^{18a} e R^n , R^{18b} e R^3 , R^{18b} e R^5 , R^{18b} e R^{11} , R^{18b} e R^n , R^{18c} e R^i , R^{18c} e R^3 , R^{18c} e R^5 , R^{18c} e R^{11} , R^{18c} e R^n , R^{18d} e R^i , R^{18d} e R^3 , R^{18d} e R^5 , R^{18d} e R^{11} , e R^{18d} e R^n , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0112] Incorporação 74. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde 0-2 de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem arila substituído opcionalmente, cicloalquila substituído opcionalmente, heterocicloalquila substituído opcionalmente, ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0113] Incorporação 75. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde 0-1 de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem arila substituído opcionalmente, cicloalquila substituído opcionalmente, heterocicloalquila substituído opcionalmente, ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0114] Incorporação 76. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde nenhum de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e

R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila substituído opcionalmente, cicloalquila substituído opcionalmente, heterocicloalquila substituído opcionalmente, ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0115] Incorporação 77. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem arila substituído opcionalmente, cicloalquila substituído opcionalmente, heterocicloalquila substituído opcionalmente, ou heteroarila substituído opcionalmente.

[0116] Incorporação 78. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde 0-2 de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem cicloalquila substituído opcionalmente ou heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0117] Incorporação 79. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde 0-1 de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem cicloalquila substituído opcionalmente ou heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0118] Incorporação 80. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde nenhum de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar cicloalquila substituído opcionalmente ou heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0119] Incorporação 81. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem cicloalquila substituído opcionalmente ou heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0120] Incorporação 82. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde 0-2 de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0121] Incorporação 83. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde 0-1 de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0122] Incorporação 84. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde nenhum de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0123] Incorporação 85. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-73, onde um de R^3 e R^4 , R^3 e R^6 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , R^i e R^4 , R^i e R^5 , R^i e R^n , R^m e R^n , R^4 e R^m , e R^6 e R^m , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heterocicloalquila substituído opcionalmente.

[0124] Incorporação 86. Composto, de acordo com a incorporação 85, onde o dito heterocicloalquila substituído opcionalmente ser um heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{79} .

[0125] Incorporação 87. Composto, de acordo com a incorporação 85, onde o dito heterocicloalquila substituído opcionalmente ser um heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{79} .

[0126] Incorporação 88. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-87, onde nem R^4 e R^5 nem R^n e R^5 formarem juntos uma dupla ligação.

[0127] Incorporação 89. Composto de acordo com qualquer uma das incorporações 42-88, onde nenhum de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , ou R^m e R^n formarem juntos $=O$, $=NR^{70}$, $=NOR^{70}$, ou $=S$.

[0128] Incorporação 90. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; R^2 ser escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^0 , e R^p serem H; R^3 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-OR^{70}$, $-OC(=O)R^{70}$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^6 e R^{11} , R^{16} e R^{17} , R^{16} e R^i , R^{16} e R^3 , R^{16} e R^5 , R^{16} e R^{11} , R^{16} e R^n , R^j e R^{11} , e R^{18a} e R^{11} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou qualquer de R^3 e R^4 , R^5 e R^6 , R^i e R^j , e R^m e R^n poderem juntos formar $=O$.

[0129] Incorporação 91. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; R^2 ser escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-OR^{70}$, $-OC(=O)R^{70}$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^{16} e R^5 , R^j e R^{11} , e R^{18a} e R^{11} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou R^3 e R^4 poderem juntos formar $=O$.

[0130] Incorporação 92. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42 ou 43, onde R^1 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; R^2 ser escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H; R^3 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , $-CN$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, e $-OR^{70}$; ou qualquer um de R^1 e R^2 , R^1 e R^3 , R^1 e R^5 , R^1 e R^{11} , R^1 e R^n , R^4 e R^{11} , R^{16} e R^5 , R^j e R^{11} , e R^{18a} e R^{11} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heterocicloalquila de 3-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ; ou R^3 e R^4 poderem juntos formar $=O$.

[0131] Incorporação 93. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos cinco de R^1 , R^2 ,

R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos quatro de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0132] Incorporação 94. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos cinco de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos cinco de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0133] Incorporação 95. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos seis de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos cinco de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0134] Incorporação 96. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos seis de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos seis de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0135] Incorporação 97. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos sete de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos seis de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0136] Incorporação 98. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos sete de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos sete de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0137] Incorporação 99. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos oito de R^1 , R^2 ,

R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos sete de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0138] Incorporação 100. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos oito de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos oito de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0139] Incorporação 101. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos nove de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos oito de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0140] Incorporação 102. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos nove de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos nove de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0141] Incorporação 103. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos dez de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos nove de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0142] Incorporação 104. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos onze de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos nove de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0143] Incorporação 105. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} ,

R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e pelo menos nove de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0144] Incorporação 106. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-89, onde pelo menos onze de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} , R^{16a} , R^{17a} , R^{18a} , R^{18b} , R^{18c} , R^{18d} , e R^{18e} serem H; e R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^i , R^j , R^m , R^n , R^o , e R^p serem H.

[0145] Incorporação 107. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde R^q ser H, $-NR^{16a}R^{17a}$ ou $-OR^{18e}$.

[0146] Incorporação 108. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde R^q ser $-NR^{16a}R^{17a}$ ou $-OR^{18e}$.

[0147] Incorporação 109. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser H, halogênio, $-CN$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{18c}$, $-SR^{18d}$, ou $-CR^oR^pR^q$.

[0148] Incorporação 110. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser H, $-CN$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{18c}$, $-SR^{18d}$, ou $-CR^oR^pR^q$.

[0149] Incorporação 111. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser H, $-CN$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{18c}$, ou $-CR^oR^pR^q$.

[0150] Incorporação 112. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser H, $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{18c}$, ou $-CR^oR^pR^q$.

[0151] Incorporação 113. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{18c}$, ou $-CR^oR^pR^q$.

[0152] Incorporação 114. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser H.

[0153] Incorporação 115. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 42-108, onde R^k ser $-NR^{16}R^{17}$.

[0154] Incorporação 116. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser $-OR^{18c}$.

[0155] Incorporação 117. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-108, onde R^k ser $-CR^0R^pR^q$.

[0156] Incorporação 118. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-117, onde A ser $-NR^1R^2$, $-CR^iR^jR^k$, ou $-OR^{18a}$.

[0157] Incorporação 119. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-NR^1R^2$, ou $-OR^{18a}$.

[0158] Incorporação 120. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-117, onde A ser $-CR^iR^jR^k$.

[0159] Incorporação 121. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-NR^1R^2$.

[0160] Incorporação 122. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-OR^{18a}$.

[0161] Incorporação 123. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-122, onde Q ser $-NR^{11}-$, $-CR^mR^n-$, ou $-O-$.

[0162] Incorporação 124. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-122, onde Q ser $-NR^{11}-$.

[0163] Incorporação 125. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-122, onde Q ser $-CR^mR^n-$.

[0164] Incorporação 126. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-122, onde Q ser $-O-$.

[0165] Incorporação 127. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-NR^1R^2$, $-CR^iR^jR^k$, ou $-OR^{18a}$; Q ser $-NR^{11}-$, $-CR^mR^n-$, ou $-O-$; e R^k ser $-NR^{16}R^{17}$, ou $-OR^{18c}$.

[0166] Incorporação 128. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-NR^1R^2$, $-CR^iR^jR^k$, ou $-OR^{18a}$; Q ser $-NR^{11}-$; e R^k ser $-NR^{16}R^{17}$, ou $-OR^{18c}$.

[0167] Incorporação 129. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-NR^1R^2$, $-CR^iR^jR^k$, ou $-OR^{18a}$; Q ser $-NR^{11}-$; e R^k ser $-NR^{16}R^{17}$, ou $-OR^{18c}$.

[0168] Incorporação 130. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-NR^1R^2$, ou $-OR^{18a}$; e Q ser $-NR^{11}-$.

[0169] Incorporação 131. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 42-106, onde A ser $-NR^1R^2$; e Q ser $-NR^{11}-$.

[0170] Incorporação 132. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NHR^{28}$ e heterocicloalquila de 3-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0171] Incorporação 133. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NHR^{28}$ e heterocicloalquila de 5-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0172] Incorporação 134. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NHR^{28}$ e heterocicloalquila de 5-9 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0173] Incorporação 135. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NHR^{28}$ e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de

carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0174] Incorporação 136. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de -NHR²⁸ e heterocicloalquila de 5-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, e -OR³⁰.

[0175] Incorporação 137. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de -NHR²⁸ e heterocicloalquila de 5-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, alquinila de C₂₋₆, arila de C₆₋₁₁, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 5-10 membros, halogênio, -CN, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, e -OR³⁰.

[0176] Incorporação 138. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de -NHR²⁸ e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito

heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 5-10 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0177] Incorporação 139. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NHR^{28}$ e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0178] Incorporação 140. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NHR^{28}$ e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio e o dito heterocicloalquila ser substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, e $-OH$.

[0179] Incorporação 141. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (heterocicloalquil-alquila de 4-11 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), e heterocicloalquila de 3-10 membros consistindo de átomos de

carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0180] Incorporação 142. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de - NH(alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹), - NH(arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹), -NH(heterocicloalquila de 3-10 membros), - NH(heterocicloalquil-alquila de 4-11 membros), e heterocicloalquila de 3-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0181] Incorporação 143. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de - NH(alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹), - NH(arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹), -NH(heterocicloalquila de 3-10 membros), e heterocicloalquila de 5-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0182] Incorporação 144. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de - NH(alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹), - NH(arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹), -NH(heterocicloalquila de 3-10 membros), - NH(heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros), e heterocicloalquila de 5-9 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0183] Incorporação 145. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de -

NH(alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), -
 NH(arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}),
 -NH(heterocicloalquila de 6-10 membros), -
 NH(heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros), e
 heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de
 carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito
 heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0184] Incorporação 146. Composto, de acordo com qualquer
 uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de -
 NH(alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), -
 NH(arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}),
 -NH(heterocicloalquila de 5-6 membros), -
 NH(heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros), e
 heterocicloalquila de 5-10 membros consistindo de átomos de
 carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito
 heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2
 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{39} , arila de C_{6-11} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-16} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-15 membros
 substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, -CN, -
 $C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0185] Incorporação 147. Composto, de acordo com qualquer
 uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de -
 NH(alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), -
 NH(arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}),
 -NH(heterocicloalquila de 5-6 membros), -
 NH(heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros), e

heterocicloalquila de 5-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 5-10 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0186] Incorporação 148. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6 membros), $-NH$ (heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros), e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0187] Incorporação 149. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (arilalquila de C_{7-11}), $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6 membros), $-NH$ (heterocicloalquil-alquila de

6-10 membros), e heterocicloalquila de 5-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0188] Incorporação 150. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6 membros), $-NH$ (heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros), e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0189] Incorporação 151. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6 membros), e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, e $-OH$.

[0190] Incorporação 152. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (arilalquila de C_{7-11}), $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6

membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio), $\text{-NH(heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio)}$, e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 5-10 membros, halogênio, -CN , -C(=O)OR^{30} , $\text{-C(=O)NR}^{32}\text{R}^{33}$, $\text{-NR}^{32}\text{R}^{33}$, $\text{-NR}^{34}\text{C(=O)R}^{30}$, e -OR^{30} .

[0191] Incorporação 153. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $\text{-NH(alquila de C}_{1-6}\text{ substituído opcionalmente por 1-6 R}^{49})$, -NH(benzila) , $\text{-NH(heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio)}$, $\text{-NH(heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio)}$, e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, -CN , -C(=O)OR^{30} , $\text{-C(=O)NR}^{32}\text{R}^{33}$, $\text{-NR}^{32}\text{R}^{33}$, $\text{-NR}^{34}\text{C(=O)R}^{30}$, e -OR^{30} .

[0192] Incorporação 154. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $\text{-NH(alquila de C}_{1-6}\text{ substituído opcionalmente por 1-6 R}^{49})$, $\text{-NH(heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio)}$, -

NH(heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio), e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

[0193] Incorporação 155. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}), $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio), e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio sendo que o dito heterocicloalquila é substituído opcionalmente por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, e $-OH$.

[0194] Incorporação 156. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-3, onde X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49}) e $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio).

[0195] Incorporação 200. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído

opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído
 opcionalmente por 1-21 R^{19} , cicloalquil-alquila de
 C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{19} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente
 por 1-28 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros
 substituído opcionalmente por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15
 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-
 alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27
 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-$
 $C(=O)C(=O)R^{20}$, $-C(=NR^{25})R^{20}$, $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-$
 $C(=NOH)NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOR^{26})R^{20}$, $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$, $-$
 $C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$, $-C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-$
 NC , $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$,
 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-$
 $NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$,
 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$,
 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=S)R^{20}$, $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$,
 $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$,
 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$,
 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$,
 $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$,
 $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$,
 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$,
 $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$,
 $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$,
 $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$,
 $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$,
 $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, e $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$; ou R^7 e R^8 poderem,
 juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de
 C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de

C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} .

[0196] Incorporação 201. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{OR}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-

15 R^{19} .

[0197] Incorporação 202. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0198] Incorporação 203. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem

independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-8} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-8 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-4 R^{19} .

[0199] Incorporação 204. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído

opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11}
 substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7}
 substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquil-alquila de
 C_{4-8} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila
 de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ,
 heterocicloalquil-alquila de 4-8 membros substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros
 substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroaril-alquila de
 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ,
 halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$,
 $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$,
 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$,
 $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$,
 $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7
 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam,
 formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ,
 cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ,
 heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente
 por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0200] Incorporação 205. Composto, de acordo com qualquer
 uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem
 independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído
 opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11}
 substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7}

substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-8} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-8 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0201] Incorporação 206. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-8} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-8 membros substituído

opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0202] Incorporação 207. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-10} , arilalquila de C_{7-11} , cicloalquila de C_{3-7} , cicloalquil-alquila de C_{4-8} , heterocicloalquila de 3-7 membros, heterocicloalquil-alquila de 4-8 membros, heteroarila de 5-6 membros, heteroaril-alquila de 6-21, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} , cicloalquila de C_{3-7} , heterocicloalquila de 3-7 membros ou heteroarila de 5-6 membros.

[0203] Incorporação 208. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído

opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-8} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-8 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0204] Incorporação 209. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ,

cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0205] Incorporação 210. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , ou heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0206] Incorporação 211. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-10} , cicloalquila de C_{3-7} , heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar cicloalquila de C_{3-7} , ou heterocicloalquila de 3-7 membros.

[0207] Incorporação 212. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem

independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} .

[0208] Incorporação 213. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{19} ,

heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, e $-\text{OR}^{20}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} .

[0209] Incorporação 214. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, e $-\text{OR}^{20}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente

por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} .

[0210] Incorporação 215. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, e $-OR^{20}$; R^8 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, e $-OR^{20}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} ou heteroarila

de 5-15 substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} .

[0211] Incorporação 216. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{N}=\text{NR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{OR}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, $-\text{NR}^{24}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{27}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído

opcionalmente por 1-15 R¹⁹.

[0212] Incorporação 217. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R⁷, R⁸, e R⁹ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-13 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-11 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-9 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-11 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-21 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)_nR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, e -S(=O)NR²²R²³; ou R⁷ e R⁸ poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹ ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0213] Incorporação 218. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R⁷, R⁸, e R⁹ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído

opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{OR}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{27}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, e $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0214] Incorporação 219. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-10 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou R^7 e R^8 poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído

opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0215] Incorporação 220. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-Si(R^{24})_3$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0216] Incorporação 221. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0217] Incorporação 222. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 , R^8 , e R^9 serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-S(=O)_nR^{20}$.

[0218] Incorporação 223. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156 ou 200-222, onde R^8 não ser fenila ou morfolinila.

[0219] Incorporação 224. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; R^8 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; e R^9 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído

opcionalmente por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0220] Incorporação 225. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; R^8 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; e R^9 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10

membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, -CN, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, -NC, - NO_2 , $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, - $NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, - $NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0221] Incorporação 226. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, -CN, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, - $C(=O)NR^{22}R^{23}$, - NO_2 , $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, - $NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; R^8 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; e R^9 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, -CN, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, -NC, - NO_2 , $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, - $NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, -

$\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$.

[0222] Incorporação 227. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; R^8 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$.

[0223] Incorporação 228. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente

por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, e $-OC(=O)R^{20}$; R^8 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0224] Incorporação 229. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0225] Incorporação 230. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,

cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, halogênio, -NR²²R²³, e -OR²⁰; R⁸ ser escolhido de H e halogênio; e R⁹ ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, halogênio, -NR²²R²³, -OR²⁰, e -S(=O)_nR²⁰.

[0226] Incorporação 231. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R⁷ ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -NR²²R²³, e -OR²⁰; R⁸ ser escolhido de H e halogênio; e R⁹ ser escolhido de H, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -NR²²R²³, -OR²⁰, e -S(=O)_nR²⁰.

[0227] Incorporação 232. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R⁷ ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -NR²²R²³, e -OR²⁰; R⁸ ser escolhido de H e halogênio; e R⁹ ser escolhido de H, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heterocicloalquila de

3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-S(=O)_nR^{20}$.

[0228] Incorporação 233. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5, 6, ou 9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-S(=O)_nR^{20}$.

[0229] Incorporação 234. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156 ou 200-233, onde R^8 ser H.

[0230] Incorporação 235. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0231] Incorporação 236. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} , cicloalquila de C_{3-6} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-OR^{20}$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-10} , heterocicloalquila de 3-10 membros, heteroarila de 5-10 membros, halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0232] Incorporação 237. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, cicloalquila de C_{3-6} , e $-OR^{20}$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0233] Incorporação 238. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, cicloalquila de C_{3-6} , e $-OR^{20}$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5, 6, ou 9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0234] Incorporação 239. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, cicloalquila de C_{3-6} , e $-O(\text{alquila de } C_{1-6})$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-6 membros

substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5, 6, ou 9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0235] Incorporação 240. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, cicloalquila de C_{3-6} , e $-OR^{20}$; R^8 ser H; e R^9 ser H.

[0236] Incorporação 241. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, cicloalquila de C_{3-6} , e $-O(\text{alquila de } C_{1-6})$; R^8 ser H; e R^9 ser H.

[0237] Incorporação 242. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, ciclopropila, e $-O(\text{alquila de } C_{1-6})$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5, 6, ou 9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0238] Incorporação 243. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, ciclopropila, e $-OR^{20}$; R^8 ser H; e R^9 ser H.

[0239] Incorporação 244. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, ciclopropila, e $-O(\text{alquila de } C_{1-6})$; R^8 ser H; e R^9 ser H.

[0240] Incorporação 245. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, ciclopropila, e $-O(CH_3)$; R^8 ser H; e R^9 ser H.

[0241] Incorporação 246. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser H; R^8 ser H; e R^9 ser

H.

[0242] Incorporação 247. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser ciclopropila; R^8 ser H; e R^9 ser H.

[0243] Incorporação 248. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser $-O(CH_3)$; R^8 ser H; e R^9 ser H.

[0244] Incorporação 249. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, ciclopropila, e $-O(\text{alquila de } C_{1-6})$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5, 6, ou 9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0245] Incorporação 250. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, onde R^7 ser escolhido de H, cicloalquila de C_{3-6} , e $-O(CH_3)$; R^8 ser escolhido de H e halogênio; e R^9 ser escolhido de H, alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5, 6, ou 9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, e $-SR^{20}$.

[0246] Incorporação 300. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6}

substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁
substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆
substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁
substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquil-alquila de
C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila
de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹,
heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído
opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros
substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroaril-alquila de
6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹,
halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³,
-C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³,
-C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰,
-C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³,
-NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -
NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -
NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -
NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -
NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰,
-NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹,
-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³),
-NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN,
-OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³,
-OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³,
-OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰),
-OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)_nR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰,
-SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -SP(=O)R⁷⁸R⁷⁸,
-SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰),
-SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³),
-P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), e -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); ou um ou ambos de R¹²

e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0247] Incorporação 301. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$,

$-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, e $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0248] Incorporação 302. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, e $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído

opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0249] Incorporação 303. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, e $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0250] Incorporação 304. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de

C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -S(=O)_nR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), e -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰); ou um ou ambos de R¹² e R¹³, e/ou R¹⁴ e R¹⁵, poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹ ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹.

[0251] Incorporação 305. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R¹², R¹³, R¹⁴, e R¹⁵ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3

R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, e $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0252] Incorporação 306. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, e $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído

opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0253] Incorporação 307. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0254] Incorporação 308. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6

membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, -CN, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0255] Incorporação 309. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, -CN, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, -NC, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=S)R^{20}$, $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$,

$-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, e $-S(=O)NR^{22}R^{23}$; ou um ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , poderem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar anéis de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0256] Incorporação 310. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=S)R^{20}$, $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, e $-S(=O)NR^{22}R^{23}$;

ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0257] Incorporação 311. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0258] Incorporação 312. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, -CN, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0259] Incorporação 313. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, -CN, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos

aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0260] Incorporação 314. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0261] Incorporação 315. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ,

fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0262] Incorporação 316. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0263] Incorporação 317. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O) R^{20} , -S(=O)_nR²⁰, e -S(=O)₂NR²²R²³; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0264] Incorporação 318. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O) R^{20} , -S(=O)_nR²⁰, e -S(=O)₂NR²²R²³; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos

aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0265] Incorporação 319. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O) R^{20} , -S(=O)_nR²⁰, e -S(=O)₂NR²²R²³; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0266] Incorporação 320. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, -CN, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O) R^{20} , -S(=O)_nR²⁰, e -S(=O)₂NR²²R²³; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0267] Incorporação 321. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído

opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, e $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0268] Incorporação 322. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, e $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0269] Incorporação 323. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, e $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0270] Incorporação 324. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$,

$-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, e $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0271] Incorporação 325. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, e $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0272] Incorporação 326. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, e $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0273] Incorporação 327. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, e $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0274] Incorporação 328. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} e R^{15} serem H; R^{12} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, e $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0275] Incorporação 329. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0276] Incorporação 330. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0277] Incorporação 331. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} e R^{15} serem H; R^{12} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0278] Incorporação 332. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-2 R^{19} .

[0279] Incorporação 333. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente

com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-2 R^{19} .

[0280] Incorporação 334. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} e R^{15} serem H; R^{12} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-2 R^{19} .

[0281] Incorporação 335. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0282] Incorporação 336. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0283] Incorporação 337. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} e R^{15} serem H; R^{12} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0284] Incorporação 338. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio;

R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar um anel pirrolila substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0285] Incorporação 339. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{12} e R^{14} serem H; R^{15} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar um anel pirrolila substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0286] Incorporação 340. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156 ou 200-250, onde R^{14} e R^{15} serem H; R^{12} ser escolhido de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar um anel pirrolila substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0287] Incorporação 341. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-340, onde R^{14} ser H.

[0288] Incorporação 342. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-341, onde R^{15} ser H.

[0289] Incorporação 343. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-342, onde R^{12} ser H.

[0290] Incorporação 344. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-343, onde R^{13} ser H.

[0291] Incorporação 345. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-340, onde R^{14} e R^{15} serem H.

[0292] Incorporação 346. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-340, onde R^{12} e R^{15} serem H.

[0293] Incorporação 347. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-340, onde R^{12} , R^{14} e R^{15} serem H.

[0294] Incorporação 348. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-340, onde R^{12} e R^{14} serem H.

[0295] Incorporação 349. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, 200-250, ou 300-340, onde R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem H.

[0296] Incorporação 350. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-342, onde R^{12} e R^{13} , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-2 R^{19} .

[0297] Incorporação 351. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-342, onde R^{12} e R^{13} , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0298] Incorporação 352. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-342, onde R^{12} e R^{13} , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem um anel pirrolila substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0299] Incorporação 353. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 300-342, onde R^{12} e R^{13} , juntamente com os átomos aos quais de ligam, formarem um anel pirrolila.

[0300] Incorporação 354. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, - $NR^{22}R^{23}$, e - $NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0301] Incorporação 355. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0302] Incorporação 356. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0303] Incorporação 357. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0304] Incorporação 358. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} ,

e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heterocicloalquila contendo átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio, ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio.

[0305] Incorporação 359. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, halogênio, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heterocicloalquila contendo átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio, ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio.

[0306] Incorporação 360. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0307] Incorporação 361. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} ,

e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , sendo que o dito heterocicloalquila contém átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio, ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio.

[0308] Incorporação 362. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , sendo que o dito heterocicloalquila contém átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio, ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio.

[0309] Incorporação 363. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NHR^{23}$, e $-NHC(=O)R^{20}$; R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0310] Incorporação 364. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} ,

e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NHR^{23}$, e $-NHC(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , sendo que o dito heterocicloalquila contém átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio, ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio.

[0311] Incorporação 365. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NHR^{23}$, e $-NHC(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , sendo que o dito heterocicloalquila contém átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio, ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio.

[0312] Incorporação 366. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NHR^{23}$, e $-NHC(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0313] Incorporação 367. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NHR^{23}$, e $-NHC(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de

ligam, formar heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio.

[0314] Incorporação 368. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, $-NHR^{23}$, e $-NHC(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio.

[0315] Incorporação 369. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, e $-NHR^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0316] Incorporação 370. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, e $-NHR^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio.

[0317] Incorporação 371. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 2, 4-156, ou 200-250, onde R^{12} , R^{14} , e R^{15} serem H, e R^{13} ser escolhido de H, e $-NHR^{23}$; ou R^{12} e R^{13} poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , o dito heteroarila contendo átomos de carbono e 1 átomo de nitrogênio.

[0318] Incorporação 400. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰),

$-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$,
 $-\text{SO}_3\text{R}^{27}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$,
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$; ou qualquer um de R^a e
 R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d ,
 R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e
 R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam,
 formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,
 cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente
 por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído
 opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0319] Incorporação 401. Composto, de acordo com qualquer
 uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a ,
 R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem independentemente escolhidos
 de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,
 alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,
 alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila
 de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de
 C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de
 C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquil-
 alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por
 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído
 opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquil-alquila de 4-21
 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de
 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ,
 heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente
 por 1-6 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$,

$-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$,
 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$,
 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$,
 $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$,
 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$,
 $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$, $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$,
 $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, e $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0320] Incorporação 402. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de

C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)_nR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, e -S(=O)₂NR²²R²³; ou qualquer um de R^a e R^b, R^a e R^c, R^a e R^e, R^a e R^g, R^b e R^d, R^b e R^f, R^b e R^h, R^c e R^d, R^c e R^e, R^c e R^g, R^d e R^f, R^d e R^h, R^e e R^f, R^e e R^g, R^f e R^h, e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹ ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0321] Incorporação 403. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹,

heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{OR}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{27}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0322] Incorporação 404. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$,

$-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0323] Incorporação 405. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os

átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0324] Incorporação 406. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0325] Incorporação 407. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$.

[0326] Incorporação 408. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem independentemente escolhidos

de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, e -NR²⁴S(=O)₂R²¹.

[0327] Incorporação 409. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, e -NR²⁴S(=O)₂R²¹.

[0328] Incorporação 410. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, -NR²²R²³, e -NR²⁴C(=O)R²⁰.

[0329] Incorporação 411. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, e arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹.

[0330] Incorporação 412. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹.

[0331] Incorporação 413. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1 R¹⁹, e

benzila substituído opcionalmente por 1 R¹⁹.

[0332] Incorporação 414. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1 R¹⁹, e benzila.

[0333] Incorporação 415. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, metila substituído opcionalmente por 1 R¹⁹, e benzila substituído opcionalmente por 1 R¹⁹.

[0334] Incorporação 416. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem independentemente escolhidos de H, metila substituído opcionalmente por 1 R¹⁹, e benzila.

[0335] Incorporação 417. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 400-416, onde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H.

[0336] Incorporação 418. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 400-416, onde pelo menos quatro de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H.

[0337] Incorporação 419. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 400-416, onde pelo menos cinco de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H.

[0338] Incorporação 420. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 400-416, onde pelo menos seis de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H.

[0339] Incorporação 421. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 400-416, onde pelo menos sete de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H.

[0340] Incorporação 422. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 400-416, onde R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H.

[0341] Incorporação 423. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{25})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$,
 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$,
 $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$,
 $-\text{SO}_3\text{R}^{27}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})(\text{NR}^{22}\text{R}^{23})$,
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{20})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{20})(\text{SR}^{20})$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0342] Incorporação 424. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroaril-

alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$, $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, e $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0343] Incorporação 425. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila

de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)_nR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, e -S(=O)₂NR²²R²³; ou qualquer um de R^a e R^b, R^a e R^c, R^a e R^e, R^a e R^g, R^b e R^d, R^b e R^f, R^b e R^h, R^c e R^d, R^c e R^e, R^c e R^g, R^d e R^f, R^d e R^h, R^e e R^f, R^e e R^g, R^f e R^h, e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹ ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹.

[0344] Incorporação 426. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁹, heterocicloalquila

de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{OR}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, $-\text{SCN}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{27}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0345] Incorporação 427. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$,

$-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{19} .

[0346] Incorporação 428. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{20}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; ou qualquer um de R^a e R^b , R^a e R^c , R^a e R^e , R^a e R^g , R^b e R^d , R^b e R^f , R^b e R^h , R^c e R^d , R^c e R^e , R^c e R^g , R^d e R^f , R^d e R^h , R^e e R^f , R^e e R^g , R^f e R^h , e R^g e R^h poderem, juntamente com os átomos aos quais de ligam, formar arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} ,

cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹ ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹.

[0347] Incorporação 429. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -S(=O)_nR²⁰, e -S(=O)₂NR²²R²³.

[0348] Incorporação 430. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)OR²⁰, -S(=O)_nR²⁰, e -S(=O)₂NR²²R²³.

[0349] Incorporação 431. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁹, halogênio, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, e -NR²⁴S(=O)₂R²¹.

[0350] Incorporação 432. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , - $NR^{22}R^{23}$, - $NR^{24}C(=O)R^{20}$, e - $NR^{24}S(=O)_2R^{21}$.

[0351] Incorporação 433. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , - $NR^{22}R^{23}$, e - $NR^{24}C(=O)R^{20}$.

[0352] Incorporação 434. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0353] Incorporação 435. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{19} .

[0354] Incorporação 436. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1 R^{19} , e benzila substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0355] Incorporação 437. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1 R^{19} , e

benzila.

[0356] Incorporação 438. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, metila substituído opcionalmente por 1 R^{19} , e benzila substituído opcionalmente por 1 R^{19} .

[0357] Incorporação 439. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H; e R^d ser escolhido de H, metila substituído opcionalmente por 1 R^{19} , e benzila.

[0358] Incorporação 440. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1, 3-156, 200-250, ou 300-371, onde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , e R^h serem H.

[0359] Incorporação 500. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{39} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{39} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{39} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{39} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{39} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{39} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{39} , heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)C(=O)R^{30}$, $-C(=NR^{35})R^{30}$, $-$

$C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOH)NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOR^{36})R^{30}$, $-$
 $C(=NNR^{32}R^{33})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)R^{31})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)OR^{31})R^{30}$,
 $-C(=S)NR^{32}R^{33}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}NR^{32}R^{33}$, $-N=NR^{34}$, $=NR^{30}$,
 $=NOR^{30}$, $-NR^{34}OR^{36}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)R^{30}$,
 $-NR^{34}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$,
 $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$,
 $-NR^{34}C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=S)R^{30}$,
 $-NR^{34}C(=S)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=S)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$,
 $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{34}P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$,
 $-NR^{34}P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, $-NR^{34}P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-OR^{30}$, $=O$, $-OCN$,
 $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-OC(=O)OR^{30}$, $-OC(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$,
 $-OS(=O)R^{30}$, $-OS(=O)_2R^{30}$, $-OS(=O)_2OR^{30}$, $-OS(=O)_2NR^{32}R^{33}$,
 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-OP(=O)(OR^{30})(OR^{30})$,
 $-OP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-Si(R^{34})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{30}$,
 $-S(=O)_2OR^{30}$, $-SO_3R^{37}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-S(=O)NR^{32}R^{33}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$,
 $-SP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-SP(=O)(OR^{30})(OR^{30})$,
 $-SP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$,
 $-P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, e $-P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$.

[0360] Incorporação 501. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heterocicloalquilalquila de 4-21

membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)C(=O)R^{30}$, $-C(=NR^{35})R^{30}$, $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOH)NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOR^{36})R^{30}$, $-C(=NNR^{32}R^{33})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)R^{31})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)OR^{31})R^{30}$, $-C(=S)NR^{32}R^{33}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}NR^{32}R^{33}$, $-N=NR^{34}$, $=NR^{30}$, $=NOR^{30}$, $-NR^{34}OR^{36}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=S)R^{30}$, $-NR^{34}C(=S)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=S)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{34}P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-NR^{34}P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, $-NR^{34}P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-OR^{30}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-OC(=O)OR^{30}$, $-OC(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-OS(=O)R^{30}$, $-OS(=O)_2R^{30}$, $-OS(=O)_2OR^{30}$, $-OS(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-OP(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, $-OP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-Si(R^{34})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{30}$, $-S(=O)_2OR^{30}$, $-SO_3R^{37}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-S(=O)NR^{32}R^{33}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$, $-SP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-SP(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, $-SP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, e $-P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$.

[0361] Incorporação 502. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , arilalquila de

C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)C(=O)R^{30}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}OR^{36}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OR^{30}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-OC(=O)OR^{30}$, $-OC(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-Si(R^{34})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{30}$, $-S(=O)_2OR^{30}$, $-SO_3R^{37}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-S(=O)NR^{32}R^{33}$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, e $-P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$.

[0362] Incorporação 503. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído

opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{OR}^{36}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{OR}^{30}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{Si}(\text{R}^{34})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{37}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$.

[0363] Incorporação 504. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{OR}^{36}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$,

$\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$,
 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{31}$,
 $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{OR}^{30}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{Si}(\text{R}^{34})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{30}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{37}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$,
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$.

[0364] Incorporação 505. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{OR}^{30}$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{Si}(\text{R}^{34})_3$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{30}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{37}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$.

[0365] Incorporação 506. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} ,

alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NO₂, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)OR³¹, -NR³⁴C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -NR³⁴S(=O)₂NR³²R³³, -OR³⁰, =O, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -Si(R³⁴)₃, =S, -S(=O)_nR³⁰, -S(=O)₂NR³²R³³, e -S(=O)NR³²R³³.

[0366] Incorporação 507. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R¹⁹ ser independentemente escolhido de alquila C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NO₂, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -NR³⁴S(=O)₂NR³²R³³, -OR³⁰, =O, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -Si(R³⁴)₃, =S, -S(=O)_nR³⁰, e -S(=O)₂NR³²R³³.

[0367] Incorporação 508. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R¹⁹ ser independentemente escolhido de alquila C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹,

alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NO₂, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -NR³⁴S(=O)₂NR³²R³³, -OR³⁰, =O, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -Si(R³⁴)₃, =S, -S(=O)_nR³⁰, e -S(=O)₂NR³²R³³.

[0368] Incorporação 509. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R¹⁹ ser independentemente escolhido de alquila C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NO₂, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -OR³⁰, =O, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -Si(R³⁴)₃, -S(=O)_nR³⁰, e -S(=O)₂NR³²R³³.

[0369] Incorporação 510. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R¹⁹ ser independentemente escolhido de alquila C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de

C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -OR³⁰, =O, -S(=O)_nR³⁰, e -S(=O)₂NR³²R³³.

[0370] Incorporação 511. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R¹⁹ ser independentemente escolhido de alquila C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -OR³⁰, e =O.

[0371] Incorporação 512. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R¹⁹ ser independentemente escolhido de alquila C₁₋₆, arila de C₆₋₁₀, arilalquila de C₇₋₁₁, cicloalquila de C₃₋₁₀, heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -OR³⁰, e =O.

[0372] Incorporação 513. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R¹⁹ ser independentemente escolhido de alquila C₁₋₆, arila de C₆₋₁₀, arilalquila de C₇₋₁₁, cicloalquila de C₃₋₆, heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, -C(=O)R³⁰, -

$C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, e $-OR^{30}$.

[0373] Incorporação 514. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{39} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{39} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{39} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{39} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{39} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{39} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{39} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{39} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$, e $-OR^{30}$.

[0374] Incorporação 515. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{39} .

[0375] Incorporação 516. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-C(=O)OR^{30}$, $-NR^{32}R^{33}$, e $-OR^{30}$.

[0376] Incorporação 517. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-C(=O)OR^{30}$, $-NR^{32}R^{33}$, e $-OR^{30}$.

[0377] Incorporação 518. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-C(=O)OR^{30}$, $-NR^{32}R^{33}$, e $-OR^{30}$.

[0378] Incorporação 519. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1 R^{39} , fenila substituído opcionalmente por 1 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-C(=O)OR^{30}$, $-NR^{32}R^{33}$, e $-OR^{30}$.

[0379] Incorporação 520. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6

membros, halogênio, $-C(=O)OR^{30}$, $-NR^{32}R^{33}$, e $-OR^{30}$.

[0380] Incorporação 521. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OR^{30}$, $=O$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-Si(R^{34})_3$, $=S$, $-S(=O)_nR^{30}$, e $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$.

[0381] Incorporação 522. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-OR^{30}$, $=O$, $-OC(=O)R^{30}$, $-S(=O)_nR^{30}$, e $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$.

[0382] Incorporação 523. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido

de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-OR^{30}$, e $=O$.

[0383] Incorporação 524. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ e $-OR^{30}$.

[0384] Incorporação 525. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , ciclopropila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-OR^{30}$, e $=O$.

[0385] Incorporação 526. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , ciclopropila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, e $-OR^{30}$.

[0386] Incorporação 527. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , ciclopropila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , morfolinila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , pirazolila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-OR^{30}$, e $=O$.

[0387] Incorporação 528. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , ciclopropila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , morfolinila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , pirazolila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-$

$C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, e $-OR^{30}$.

[0388] Incorporação 529. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-OR^{30}$, e $=O$.

[0389] Incorporação 530. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, e $-OR^{30}$.

[0390] Incorporação 531. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-OR^{30}$, e $=O$.

[0391] Incorporação 532. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido

de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, e $-OR^{30}$.

[0392] Incorporação 533. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, ou 400-440, onde, em cada ocorrência, R^{19} ser independentemente escolhido de alquila C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{39} , ciclopropila, morfolinila, pirazolila, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-OR^{30}$, e $=O$.

[0393] Incorporação 600. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} .

[0394] Incorporação 601. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} .

[0395]

[0396] Incorporação 602. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0397] Incorporação 603. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de

H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0398] Incorporação 604. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0399] Incorporação 605. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0400] Incorporação 606. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0401] Incorporação 607. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0402] Incorporação 608. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0403] Incorporação 609. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou

500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser H.

[0404] Incorporação 610. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} .

[0405] Incorporação 611. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0406] Incorporação 612. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0407] Incorporação 613. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} ,

R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0408] Incorporação 614. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0409] Incorporação 615. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e ciclopropila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0410] Incorporação 616. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila, tienila, e pirazinila.

[0411] Incorporação 617. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila, tienila, e pirazinila.

[0412] Incorporação 618. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros e heteroarila de 5 membros.

[0413] Incorporação 619. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros e heteroarila de 5 membros.

[0414] Incorporação 620. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila substituído opcionalmente por 1 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros.

[0415] Incorporação 621. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} ,

R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros.

[0416] Incorporação 622. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros.

[0417] Incorporação 623. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros.

[0418] Incorporação 624. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros e heteroarila de 5 membros.

[0419] Incorporação 625. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros e heteroarila de 5 membros.

[0420] Incorporação 626. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0421] Incorporação 627. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0422] Incorporação 628. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37}

ser independentemente escolhido de H e alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0423] Incorporação 629. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R²⁰ ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, cicloalquila de C₃₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹; em cada ocorrência, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷ ser independentemente escolhido de H e alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0424] Incorporação 630. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R²⁰ ser independentemente escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, cicloalquila de C₃₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷ ser independentemente escolhido de H e alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0425] Incorporação 631. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R²⁰ ser independentemente escolhido de H, fenila opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, cicloalquila de C₃₋₆, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷ ser independentemente

escolhido de H e alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0426] Incorporação 632. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R²⁰ ser independentemente escolhido de H, alquila de C₁₋₆, fenila opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros; em cada ocorrência, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷ ser independentemente escolhido de H e alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0427] Incorporação 633. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R²⁰ ser independentemente escolhido de H, fenila opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, e ciclopropila; em cada ocorrência, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷ ser independentemente escolhido de H e alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0428] Incorporação 634. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R²⁰ ser independentemente escolhido de H, alquila de C₁₋₆, fenila opcionalmente por 1 R⁴⁹, cicloalquila de C₃₋₆, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷ ser independentemente escolhido de H e alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0429] Incorporação 635. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou

500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila opcionalmente por 1 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0430] Incorporação 636. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0431] Incorporação 637. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0432] Incorporação 638. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0433] Incorporação 639. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0434] Incorporação 640. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0435] Incorporação 641. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0436] Incorporação 642. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0437] Incorporação 643. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0438] Incorporação 644. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e cicloalquila de C_{3-6} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0439] Incorporação 645. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e

heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0440] Incorporação 646. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0441] Incorporação 647. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0442] Incorporação 648. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0443] Incorporação 649. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou

500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila, tienila, e pirazinila; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0444] Incorporação 650. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0445] Incorporação 651. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0446] Incorporação 652. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0447] Incorporação 653. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0448] Incorporação 654. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0449] Incorporação 655. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, arila de C_{6-10} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0450] Incorporação 656. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila

de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0451] Incorporação 657. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0452] Incorporação 658. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0453] Incorporação 659. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0454] Incorporação 660. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e

ciclopropila; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0455] Incorporação 661. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , ciclopropila, tienila, e pirazinila; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0456] Incorporação 662. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0457] Incorporação 663. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1 R^{49} , cicloalquila de C_{3-6} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0458] Incorporação 664. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6

membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0459] Incorporação 665. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, cicloalquila de C_{3-6} , e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0460] Incorporação 666. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} , fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0461] Incorporação 667. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} ser independentemente escolhido de H, fenila, ciclopropila, heterocicloalquila de 5 membros, e heteroarila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} ; em cada ocorrência, R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H.

[0462] Incorporação 668. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, ou 500-533, onde, em cada ocorrência, R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser H.

[0463] Incorporação 700. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{49} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{49} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{49} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{49} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{49} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{49} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{49} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{49} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{49} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{49} , e heteroaril-alquila de 6-21 substituído opcionalmente por 1-27 R^{49} .

[0464] Incorporação 701. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroaril-alquila

de 6-21 substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0465] Incorporação 702. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R²⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0466] Incorporação 703. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R²⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹.

[0467] Incorporação 704. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R²⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁴⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹, cicloalquila de C₃₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁴⁹,

heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0468] Incorporação 705. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6, e heteroarila de 5-6 membros.

[0469] Incorporação 706. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0470] Incorporação 707. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , e heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0471] Incorporação 708. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , e heterocicloalquila de 5-6 membros.

[0472] Incorporação 709. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} , e heterocicloalquila de 5 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} .

[0473] Incorporação 711. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e pirrolidinila.

[0474] Incorporação 712. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} , e heterocicloalquila de 5 membros.

[0475] Incorporação 713. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{49} .

[0476] Incorporação 714. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, ou 600-668 onde, em cada ocorrência, R^{28} ser alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{49} .

[0477] Incorporação 750. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{59} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{59} , alquinila de C_{2-6}

substituído opcionalmente por 1-9 R^{59} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{59} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{59} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{59} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{59} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{59} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{59} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{59} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} pode formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais de ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{69} .

[0478] Incorporação 751. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroaril-alquila

de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} pode formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais de ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} .

[0479] Incorporação 752. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} pode formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais de ligam, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} .

[0480] Incorporação 753. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arila de C_{6-10}

substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0481] Incorporação 754. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0482] Incorporação 755. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0483] Incorporação 756. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} ,

R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0484] Incorporação 757. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 4-5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0485] Incorporação 758. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0486] Incorporação 759. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} ,

heterocicloalquila de 4-5 membros, e heteroarila de 5-9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0487] Incorporação 760. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0488] Incorporação 761. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0489] Incorporação 762. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1 R^{59} , e heteroarila de 6 membros substituído opcionalmente por 1 R^{59} .

[0490] Incorporação 763. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , e R^{32} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{59} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{59} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{59} , arila de C_{6-11}

substituído opcionalmente por 1-11 R^{59} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{59} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{59} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{59} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{59} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{59} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{59} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais de ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{69} .

[0491] Incorporação 764. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroaril-alquila

de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais de ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} .

[0492] Incorporação 765. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0493] Incorporação 766. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0494] Incorporação 767. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0495] Incorporação 768. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 4-5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0496] Incorporação 769. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0497] Incorporação 770. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} .

[0498] Incorporação 771. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , benzila, cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 4-5 membros, e heteroarila de 5-9 membros; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0499] Incorporação 772. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0500] Incorporação 773. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser

independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0501] Incorporação 774. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} e R^{32} serem independentemente escolhidos de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , benzila, e heteroarila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0502] Incorporação 775. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0503] Incorporação 776. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{59} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{59} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{59} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{59} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{59} , cicloalquila de

C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-21 R⁵⁹, cicloalquil-alquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-32 R⁵⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R⁵⁹, heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R⁵⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R⁵⁹, e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R⁵⁹; em cada ocorrência, R²³, R³² e R³³ serem H; ou qualquer um de R²² e R²³ e/ou R³² e R³³ podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R⁶⁹ ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R⁶⁹.

[0504] Incorporação 778. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R²² ser independentemente escolhido de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, cicloalquil-alquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹, e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁵⁹; em cada ocorrência, R²³, R³² e R³³ serem H; ou qualquer um de R²²

e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} .

[0505] Incorporação 779. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0506] Incorporação 780. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{69} .

[0507] Incorporação 781. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser

independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0508] Incorporação 782. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 4-5 membros, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0509] Incorporação 783. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 4-5 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0510] Incorporação 784. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 4-5

membros, e heteroarila de 5-9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0511] Incorporação 785. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0512] Incorporação 786. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 5-9 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0513] Incorporação 787. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} , e heteroarila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0514] Incorporação 788. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} ser independentemente escolhido de H, fenila substituído opcionalmente por 1 R^{59} , e heteroarila de 6 membros substituído opcionalmente por 1 R^{59} ; em cada ocorrência, R^{23} ,

R^{32} e R^{33} serem H.

[0515] Incorporação 789. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0516] Incorporação 790. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} serem H.

[0517] Incorporação 791. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{69} .

[0518] Incorporação 792. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{69} .

[0519] Incorporação 793. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-

533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{69} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{69} .

[0520] Incorporação 794. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{69} ou heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{69} .

[0521] Incorporação 795. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, ou 700-714 onde, em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-6 membros ou heteroarila de 5-6 membros.

[0522] Incorporação 800. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} ,

alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁷⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -C(=O)C(=O)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵)NR⁷²R⁷³, -C(=NOH)NR⁷²R⁷³, -C(=NOR⁷⁶)R⁷⁰, -C(=NNR⁷²R⁷³)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)R⁷¹)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)OR⁷¹)R⁷⁰, -C(=S)NR⁷²R⁷³, -NC, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴NR⁷²R⁷³, -N=NR⁷⁴, =NR⁷⁰, =NOR⁷⁰, -NR⁷⁴OR⁷⁶, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=NR⁷⁵)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=S)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -NR⁷⁴S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR⁷⁴P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -NR⁷⁴P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -NR⁷⁴P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -OR⁷⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R⁷⁰, -OC(=O)NR⁷²R⁷³, -OC(=O)OR⁷⁰, -OC(=NR⁷⁵)NR⁷²R⁷³, -OS(=O)R⁷⁰, -OS(=O)₂R⁷⁰, -OS(=O)₂OR⁷⁰, -OS(=O)₂NR⁷²R⁷³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -OP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -OP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -Si(R⁷⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)_nR⁷⁰, -S(=O)₂OR⁷⁰, -SO₃R⁷⁷, -S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -S(=O)NR⁷²R⁷³, -SP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -SP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -SP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -SP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), e -P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰).

[0523] Incorporação 801. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}OR^{76}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-Si(R^{74})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$.

[0524] Incorporação 802. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, $=O$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-Si(R^{74})_3$, $-S(=O)_nR^{70}$, e

$-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$.

[0525] Incorporação 803. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, $=O$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-Si(R^{74})_3$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$.

[0526] Incorporação 804. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$,

$=O$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-OC(=O)OR^{70}$, $-Si(R^{74})_3$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$.

[0527] Incorporação 805. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NO_2$, $-NR^{72}R^{73}$, $-NR^{74}C(=O)R^{70}$, $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$, $-OR^{70}$, $-OC(=O)R^{70}$, $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$, $-S(=O)_nR^{70}$, e $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$.

[0528] Incorporação 806. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, e $-S(=O)_nR^{70}$.

[0529] Incorporação 807. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de

alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, e $-S(=O)_nR^{70}$.

[0530] Incorporação 808. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , ciclopropila, heterocicloalquila de 5-6 membros heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, e $-S(=O)_nR^{70}$.

[0531] Incorporação 809. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 800-808, onde, em cada ocorrência, R^{39} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , e heteroarila de 5-6 membros.

[0532] Incorporação 810. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 800-808, onde, em cada ocorrência, R^{39} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , e heteroarila de 6 membros.

[0533] Incorporação 811. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 800-810, onde, em cada ocorrência, R^{49} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heterocicloalquila de 5-6 membros, heteroarila

de 5-6 membros, halogênio, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, e $-NR^{72}R^{73}$.

[0534] Incorporação 812. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 800-810, onde, em cada ocorrência, R^{49} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heterocicloalquila de 5-6 membros, heteroarila de 6 membros, halogênio, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, e $-NR^{72}R^{73}$.

[0535] Incorporação 813. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 800-812, onde, em cada ocorrência, R^{59} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , heterocicloalquila de 5-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, e $-S(=O)_nR^{70}$.

[0536] Incorporação 814. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 800-812, onde, em cada ocorrência, R^{59} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} , ciclopropila, heterocicloalquila de 6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, e $-S(=O)_nR^{70}$.

[0537] Incorporação 815. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 800-814, onde, em cada ocorrência, R^{69} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} .

[0538] Incorporação 816. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{79} .

[0539] Incorporação 817. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, ou 750-795, onde, em cada ocorrência, R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} .

[0540] Incorporação 850. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{89} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{89} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{89} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{89} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{89} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{89} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{89} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{89} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{89} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{89} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{89} .

[0541] Incorporação 851. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{89} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{89} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{89} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{89} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{89} ,

cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-6 R⁸⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁸⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁸⁹.

[0542] Incorporação 852. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ e R⁷⁷ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹.

[0543] Incorporação 853. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ e R⁷⁷ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁸⁹.

[0544] Incorporação 854. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-

533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-10 membros, e heteroarila de 5-10 membros.

[0545] Incorporação 855. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , cicloalquila de C_{5-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0546] Incorporação 856. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0547] Incorporação 857. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0548] Incorporação 858. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0549] Incorporação 859. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0550] Incorporação 860. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0551] Incorporação 861. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, ou 800-817, onde, em cada ocorrência, R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} serem H.

[0552] Incorporação 862. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{99} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{99} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{99} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{99} , arilalquila de

C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-19 R⁹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-21 R⁹⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-32 R⁹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R⁹⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R⁹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R⁹⁹, e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R⁹⁹; ou qualquer um de R⁷² e R⁷³ poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R¹⁰⁹ ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R¹⁰⁹.

[0553] Incorporação 863. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R⁷² e R⁷³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹, e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R⁹⁹; ou qualquer um de R⁷² e R⁷³ poder formar, juntamente com o

átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{109} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{109} .

[0554] Incorporação 864. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} ; ou qualquer um de R^{72} e R^{73} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{109} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{109} .

[0555] Incorporação 865. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} .

[0556] Incorporação 866. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} ; ou qualquer um de R^{72} e R^{73} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{109} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{109} .

[0557] Incorporação 867. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , cicloalquila de C_{5-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} .

[0558] Incorporação 868. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos

de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹, heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹.

[0559] Incorporação 869. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R⁷² e R⁷³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆, fenila, benzila, cicloalquila de C₅₋₆, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; ou qualquer um de R⁷² e R⁷³ poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 5-6 membros ou heteroarila de 5-6 membros.

[0560] Incorporação 870. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R⁷² e R⁷³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆, fenila, benzila, cicloalquila de C₅₋₆, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0561] Incorporação 871. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R⁷² e R⁷³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹, e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R⁹⁹.

[0562] Incorporação 872. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{99} .

[0563] Incorporação 873. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila.

[0564] Incorporação 874. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0565] Incorporação 875. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-861, onde, em cada ocorrência, R^{72} e R^{73} serem H.

[0566] Incorporação 876. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{89} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{89} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{89} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{89} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{89} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{89} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{89} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente

por 1-28 R^{89} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{89} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{89} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{89} .

[0567] Incorporação 877. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{89} .

[0568] Incorporação 878. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-

533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0569] Incorporação 879. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0570] Incorporação 880. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-

533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0571] Incorporação 881. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar heterocicloalquila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0572] Incorporação 882. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , e benzila.

[0573] Incorporação 883. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-

533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar heterocicloalquila de 6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0574] Incorporação 884. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar anel de azafosfinano substituído opcionalmente por alquila de C_{1-6} .

[0575] Incorporação 885. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo poderem, juntamente com o átomo de fósforo ao qual se ligam, formar anel de azafosfinano substituído opcionalmente por 1-3 R^{89} .

[0576] Incorporação 886. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-875, onde, em cada ocorrência, R^{78} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} .

[0577] Incorporação 900. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-C(=O)C(=O)R^{110}$, $-C(=NR^{115})R^{110}$, $-C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-C(=NOH)NR^{112}R^{113}$, $-C(=NOR^{116})R^{110}$, $-C(=NNR^{112}R^{113})R^{110}$, $-C(=NNR^{114}C(=O)R^{111})R^{110}$, $-C(=NNR^{114}C(=O)OR^{111})R^{110}$, $-C(=S)NR^{112}R^{113}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}NR^{112}R^{113}$, $-N=NR^{114}$, $=NR^{110}$, $=NOR^{110}$, $-NR^{114}OR^{116}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)OR^{110}$, $-NR^{114}C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=S)R^{110}$, $-NR^{114}C(=S)OR^{110}$, $-NR^{114}C(=S)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$, $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}P(=O)R^{118}R^{118}$, $-NR^{114}P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$, $-NR^{114}P(=O)(OR^{110})(OR^{110})$, $-NR^{114}P(=O)(SR^{110})(SR^{110})$, $-OR^{110}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{110}$, $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$, $-OC(=O)OR^{110}$, $-OC(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-OS(=O)R^{110}$,

$-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{110}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{110}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{118}\text{R}^{118}$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110})$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110})$, $-\text{Si}(\text{R}^{114})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{110}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{110}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{111}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$,
 $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{118}\text{R}^{118}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})$,
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{118}\text{R}^{118}$,
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110})$, e
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110})$.

[0578] Incorporação 901. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{110}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{NR}^{114}\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{NR}^{114}\text{OR}^{116}$, $-\text{NR}^{114}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{114}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{111}$, $-\text{NR}^{114}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{NR}^{114}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{114}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{114}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{111}$, $-\text{NR}^{114}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{OR}^{110}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{110}$, $-\text{Si}(\text{R}^{114})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{110}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{112}\text{R}^{113}$.

[0579] Incorporação 902. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-

6 R^{119} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$, $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$, $-OR^{110}$, $=O$, $-OC(=O)R^{110}$, $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$, $-OC(=O)OR^{110}$, $-Si(R^{114})_3$, $-S(=O)_nR^{110}$, e $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$.

[0580] Incorporação 903. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$, $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$, $-OR^{110}$, $=O$, $-OC(=O)R^{110}$, $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$, $-OC(=O)OR^{110}$, $-Si(R^{114})_3$, $-S(=O)_nR^{110}$, e $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$.

[0581] Incorporação 904. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em

cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$, $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$, $-OR^{110}$, $=O$, $-OC(=O)R^{110}$, $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$, $-OC(=O)OR^{110}$, $-Si(R^{114})_3$, $-S(=O)_nR^{110}$, e $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$.

[0582] Incorporação 905. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$, $-OR^{110}$, $-OC(=O)R^{110}$, $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$, $-S(=O)_nR^{110}$, e $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$.

[0583] Incorporação 906. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em

cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$, $-OR^{110}$, $-OC(=O)R^{110}$, $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$, $-S(=O)_nR^{110}$, e $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$.

[0584] Incorporação 907. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-OR^{110}$, e $-S(=O)_nR^{110}$.

[0585] Incorporação 908. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-OR^{110}$, e $-S(=O)_nR^{110}$.

[0586] Incorporação 909. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, halogênio, $-NR^{112}R^{113}$, e $-OR^{110}$.

[0587] Incorporação 910. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , halogênio, $-NR^{112}R^{113}$, e $-OR^{110}$.

[0588] Incorporação 911. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} e halogênio.

[0589] Incorporação 912. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{119} .

[0590] Incorporação 913. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, ou 850-886, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} .

[0591] Incorporação 914. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{129} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{129} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{129} , arila de C_{6-11} substituído

opcionalmente por 1-11 R^{129} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{129} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{129} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{129} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{129} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{129} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{129} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{129} .

[0592] Incorporação 915. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{129} .

[0593] Incorporação 916. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , arila de C_{6-10} substituído

opcionalmente por 1-3 R^{129} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0594] Incorporação 917. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0595] Incorporação 918. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-10 membros, e heteroarila de 5-10 membros.

[0596] Incorporação 919. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} ,

cicloalquila de C₅₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹²⁹, heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹²⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹²⁹.

[0597] Incorporação 920. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ e R¹⁰⁹ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆, fenila, benzila, cicloalquila de C₅₋₆, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0598] Incorporação 921. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ e R¹⁰⁹ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆, fenila, cicloalquila de C₅₋₆, heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0599] Incorporação 922. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ e R¹⁰⁹ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆, fenila, benzila, cicloalquila de C₅₋₆, heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1 R¹²⁹, e heteroarila de 5-6 membros.

[0600] Incorporação 923. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ e R¹⁰⁹ serem

independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0601] Incorporação 924. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0602] Incorporação 925. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-913, onde, em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} serem H.

[0603] Incorporação 926. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{139} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{139} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{139} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{139} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{139} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{139} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{139} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{139} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{139} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{139} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{139} ; ou qualquer um de R^{112} e R^{113} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de

3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{149} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{149} .

[0604] Incorporação 927. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{139} ; ou qualquer um de R^{112} e R^{113} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{149} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{149} .

[0605] Incorporação 928. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} ,

benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} ; ou qualquer um de R^{112} e R^{113} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{149} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{149} .

[0606] Incorporação 929. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} .

[0607] Incorporação 930. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , e heteroarila de 5-6 membros substituído

opcionalmente por 1-3 R^{139} ; ou qualquer um de R^{112} e R^{113} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{149} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{149} .

[0608] Incorporação 931. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , cicloalquila de C_{5-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} .

[0609] Incorporação 932. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} .

[0610] Incorporação 933. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente

escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; ou qualquer um de R^{112} e R^{113} poderem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se ligam, heterocicloalquila de 5-6 membros ou heteroarila de 5-6 membros.

[0611] Incorporação 934. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0612] Incorporação 935. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} .

[0613] Incorporação 936. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente escolhidos de H, e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{139} .

[0614] Incorporação 937. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} serem independentemente

escolhidos de H, alquila de C₁₋₆, fenila, e benzila.

[0615] Incorporação 938. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R¹¹² e R¹¹³ serem independentemente escolhidos de H e alquila de C₁₋₆.

[0616] Incorporação 939. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-925, onde, em cada ocorrência, R¹¹² e R¹¹³ serem H.

[0617] Incorporação 940. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R¹¹⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-13 R¹²⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-11 R¹²⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-9 R¹²⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-11 R¹²⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-19 R¹²⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-21 R¹²⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-32 R¹²⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R¹²⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R¹²⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R¹²⁹, e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R¹²⁹.

[0618] Incorporação 941. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939,

onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0619] Incorporação 942. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0620] Incorporação 943. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939,

onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0621] Incorporação 944. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0622] Incorporação 945. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0623] Incorporação 946. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido

de alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila.

[0624] Incorporação 947. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0625] Incorporação 948. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila.

[0626] Incorporação 949. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{129} .

[0627] Incorporação 950. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-939, onde, em cada ocorrência, R^{118} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} .

[0628] Incorporação 951. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , alquinila de

C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{150}$, $-C(=O)OR^{150}$, $-C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-C(=O)C(=O)R^{150}$, $-C(=NR^{155})R^{150}$, $-C(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$, $-C(=NOH)NR^{152}R^{153}$, $-C(=NOR^{156})R^{150}$, $-C(=NNR^{152}R^{153})R^{150}$, $-C(=NNR^{154}C(=O)R^{151})R^{150}$, $-C(=NNR^{154}C(=O)OR^{151})R^{150}$, $-C(=S)NR^{152}R^{153}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}NR^{152}R^{153}$, $-N=NR^{154}$, $=NR^{150}$, $=NOR^{150}$, $-NR^{154}OR^{156}$, $-NR^{154}C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}C(=O)C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}C(=O)OR^{151}$, $-NR^{154}C(=O)C(=O)OR^{151}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)OR^{150}$, $-NR^{154}C(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}C(=O)C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}C(=S)R^{150}$, $-NR^{154}C(=S)OR^{150}$, $-NR^{154}C(=S)NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$, $-NR^{154}S(=O)_2NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}P(=O)R^{158}R^{158}$, $-NR^{154}P(=O)(NR^{152}R^{153})(NR^{152}R^{153})$, $-NR^{154}P(=O)(OR^{150})(OR^{150})$, $-NR^{154}P(=O)(SR^{150})(SR^{150})$, $-OR^{150}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{150}$, $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$, $-OC(=O)OR^{150}$, $-OC(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$, $-OS(=O)R^{150}$, $-OS(=O)_2R^{150}$, $-OS(=O)_2OR^{150}$, $-OS(=O)_2NR^{152}R^{153}$, $-OP(=O)R^{158}R^{158}$, $-OP(=O)(NR^{152}R^{153})(NR^{152}R^{153})$, $-OP(=O)(OR^{150})(OR^{150})$, $-OP(=O)(SR^{150})(SR^{150})$, $-Si(R^{154})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{150}$, $-S(=O)_2OR^{150}$, $-SO_3R^{1515}$, $-S(=O)_2NR^{152}R^{153}$, $-S(=O)NR^{152}R^{153}$, $-SP(=O)R^{158}R^{158}$, $-SP(=O)(NR^{152}R^{153})(NR^{152}R^{153})$, $-SP(=O)(OR^{150})(OR^{150})$, $-SP(=O)(SR^{150})(SR^{150})$, $-P(=O)R^{158}R^{158}$,

$-P(=O)(NR^{152}R^{153})(NR^{152}R^{153}),$ $-P(=O)(OR^{150})(OR^{150}),$ e
 $-P(=O)(SR^{150})(SR^{150}).$

[0629] Incorporação 952. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{150}$, $-C(=O)OR^{150}$, $-C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}OR^{156}$, $-NR^{154}C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}C(=O)OR^{151}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{152}R^{153}$, $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)R^{150}$, $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$, $-NR^{154}S(=O)_2NR^{152}R^{153}$, $-OR^{150}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{150}$, $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$, $-OC(=O)OR^{150}$, $-Si(R^{154})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{150}$, e $-S(=O)_2NR^{152}R^{153}$.

[0630] Incorporação 953. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente

por 1-6 R^{159} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{159} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{151}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2R^{151}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{OR}^{150}$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{Si}(R^{154})_3$, $-\text{S}(=\text{O})_nR^{150}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}R^{153}$.

[0631] Incorporação 954. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{151}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2R^{151}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{OR}^{150}$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{150}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{152}R^{153}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{Si}(R^{154})_3$, $-\text{S}(=\text{O})_nR^{150}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}R^{153}$.

[0632] Incorporação 955. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , fenila substituído

opcionalmente por 1-3 R^{159} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{151}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{151}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{OR}^{150}$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{Si}(\text{R}^{154})_3$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{150}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$.

[0633] Incorporação 956. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{151}$, $-\text{OR}^{150}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{150}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$.

[0634] Incorporação 957. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de

3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NR}^{154}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{NR}^{154}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{151}$, $-\text{OR}^{150}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{150}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{150}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$.

[0635] Incorporação 958. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{OR}^{150}$, e $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{150}$.

[0636] Incorporação 959. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{150}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, $-\text{OR}^{150}$, e $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{150}$.

[0637] Incorporação 960. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, halogênio, $-\text{NR}^{152}\text{R}^{153}$, e $-\text{OR}^{150}$.

[0638] Incorporação 961. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem

independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} ,
 halogênio, $-NR^{152}R^{153}$, e $-OR^{150}$.

[0639] Incorporação 962. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} e halogênio.

[0640] Incorporação 963. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{159} .

[0641] Incorporação 964. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-950, onde, em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} .

[0642] Incorporação 965. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{169} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{169} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{169} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{169} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{169} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{169} , cicloalquil-alquila

de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{169} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{169} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{169} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{169} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{169} .

[0643] Incorporação 966. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{169} .

[0644] Incorporação 967. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , cicloalquila de C_{3-10} substituído

opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹.

[0645] Incorporação 968. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R¹⁵⁰, R¹⁵¹, R¹⁵⁴, R¹⁵⁵, R¹⁵⁶ e R¹⁵⁷ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹.

[0646] Incorporação 969. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R¹⁵⁰, R¹⁵¹, R¹⁵⁴, R¹⁵⁵, R¹⁵⁶ e R¹⁵⁷ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆, fenila, benzila, cicloalquila de C₃₋₁₀, heterocicloalquila de 3-10 membros, e heteroarila de 5-10 membros.

[0647] Incorporação 970. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R¹⁵⁰, R¹⁵¹, R¹⁵⁴, R¹⁵⁵, R¹⁵⁶ e R¹⁵⁷ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, cicloalquila de C₅₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente

por 1-3 R^{169} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} .

[0648] Incorporação 971. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0649] Incorporação 972. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0650] Incorporação 973. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1 R^{169} , e heteroarila de 5-6 membros.

[0651] Incorporação 974. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} .

[0652] Incorporação 975. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0653] Incorporação 976. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-964, onde, em cada ocorrência, R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} , R^{156} e R^{157} serem H.

[0654] Incorporação 977. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{179} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{179} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{179} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{179} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{179} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{179} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{179} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{179} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{179} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{179} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{179} ; ou qualquer um de R^{152} e R^{153} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{189} ou heteroarila

de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R¹⁸⁹.

[0655] Incorporação 978. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R¹⁵² e R¹⁵³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, alquenila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, alquinila de C₂₋₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, arila de C₆₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, cicloalquil-alquila de C₄₋₁₇ substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹, e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁷⁹; ou qualquer um de R¹⁵² e R¹⁵³ poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁸⁹ ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R¹⁸⁹.

[0656] Incorporação 979. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R¹⁵² e R¹⁵³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁷⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁷⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁷⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁷⁹,

heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} ; ou qualquer um de R^{152} e R^{153} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{189} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{189} .

[0657] Incorporação 980. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} .

[0658] Incorporação 981. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} ; ou qualquer um de R^{152} e R^{153} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga,

heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{189} ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{189} .

[0659] Incorporação 982. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , cicloalquila de C_{5-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} .

[0660] Incorporação 983. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} .

[0661] Incorporação 984. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e

heteroarila de 5-6 membros; ou qualquer um de R^{152} e R^{153} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual se liga, heterocicloalquila de 5-6 membros ou heteroarila de 5-6 membros.

[0662] Incorporação 985. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0663] Incorporação 986. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} .

[0664] Incorporação 987. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{179} .

[0665] Incorporação 988. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila.

[0666] Incorporação 989. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0667] Incorporação 990. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-976, onde, em cada ocorrência, R^{152} e R^{153} serem H.

[0668] Incorporação 991. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{169} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{169} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{169} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{169} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{169} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{169} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{169} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{169} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{169} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{169} , e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{169} .

[0669] Incorporação 992. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} ,

alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} .

[0670] Incorporação 993. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} .

[0671] Incorporação 994. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} ,

arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹.

[0672] Incorporação 995. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R¹⁵⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, cicloalquila de C₃₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹.

[0673] Incorporação 996. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R¹⁵⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆, fenila, benzila, cicloalquila de C₃₋₆, heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0674] Incorporação 997. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R¹⁵⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R¹⁶⁹, fenila, e benzila.

[0675] Incorporação 998. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} .

[0676] Incorporação 999. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila.

[0677] Incorporação 1000. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{169} .

[0678] Incorporação 1001. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-990, onde, em cada ocorrência, R^{158} ser alquila de C_{1-6} .

[0679] Incorporação 1002. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , arilalquila de

C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{190}$, $-C(=O)OR^{190}$, $-C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-C(=O)C(=O)R^{190}$, $-C(=NR^{195})R^{190}$, $-C(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$, $-C(=NOH)NR^{192}R^{193}$, $-C(=NOR^{196})R^{190}$, $-C(=NNR^{192}R^{193})R^{190}$, $-C(=NNR^{194}C(=O)R^{191})R^{190}$, $-C(=NNR^{194}C(=O)OR^{191})R^{190}$, $-C(=S)NR^{192}R^{193}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}NR^{192}R^{193}$, $-N=NR^{194}$, $=NR^{190}$, $=NOR^{190}$, $-NR^{194}OR^{196}$, $-NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)OR^{191}$, $-NR^{194}C(=O)C(=O)OR^{191}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)OR^{190}$, $-NR^{194}C(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=S)R^{190}$, $-NR^{194}C(=S)OR^{190}$, $-NR^{194}C(=S)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$, $-NR^{194}S(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}P(=O)R^{198}R^{198}$, $-NR^{194}P(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-NR^{194}P(=O)(OR^{190})(OR^{190})$, $-NR^{194}P(=O)(SR^{190})(SR^{190})$, $-OR^{190}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{190}$, $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$, $-OC(=O)OR^{190}$, $-OC(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$, $-OS(=O)R^{190}$, $-OS(=O)_2R^{190}$, $-OS(=O)_2OR^{190}$, $-OS(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-OP(=O)R^{198}R^{198}$, $-OP(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-OP(=O)(OR^{190})(OR^{190})$, $-OP(=O)(SR^{190})(SR^{190})$, $-Si(R^{194})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{190}$, $-S(=O)_2OR^{190}$, $-SO_3R^{1919}$, $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-S(=O)NR^{192}R^{193}$, $-SP(=O)R^{198}R^{198}$, $-SP(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-SP(=O)(OR^{190})(OR^{190})$, $-SP(=O)(SR^{190})(SR^{190})$, $-P(=O)R^{198}R^{198}$, $-P(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-P(=O)(OR^{190})(OR^{190})$, e $-P(=O)(SR^{190})(SR^{190})$.

[0680] Incorporação 1003. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{190}$, $-C(=O)OR^{190}$, $-C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}OR^{196}$, $-NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)OR^{191}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$, $-NR^{194}S(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-OR^{190}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{190}$, $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$, $-OC(=O)OR^{190}$, $-Si(R^{194})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{190}$, e $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$.

[0681] Incorporação 1004. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{199} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{190}$, $-$

$C(=O)OR^{190}$, $-C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NO_2$, $-NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)R^{190}$,
 $-NR^{194}C(=O)OR^{191}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-$
 $NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$, $-NR^{194}S(=O)_2NR^{192}R^{193}$,
 $-OR^{190}$, $=O$, $-OC(=O)R^{190}$, $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$, $-OC(=O)OR^{190}$, $-$
 $Si(R^{194})_3$, $-S(=O)_nR^{190}$, e $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$.

[0682] Incorporação 1005. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{190}$, $-C(=O)OR^{190}$, $-C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NO_2$, $-NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)OR^{191}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$, $-NR^{194}S(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-OR^{190}$, $=O$, $-OC(=O)R^{190}$, $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$, $-OC(=O)OR^{190}$, $-Si(R^{194})_3$, $-S(=O)_nR^{190}$, e $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$.

[0683] Incorporação 1006. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente

por 1-3 R^{199} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{191}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{191}$, $-\text{NR}^{194}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{OR}^{190}$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{Si}(\text{R}^{194})_3$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{190}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$.

[0684] Incorporação 1007. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , cicloalquila de C_{3-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{191}$, $-\text{OR}^{190}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{190}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$.

[0685] Incorporação 1008. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$,

$-\text{NR}^{194}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{190}$, $-\text{NR}^{194}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{191}$, $-\text{OR}^{190}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{190}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{190}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$.

[0686] Incorporação 1009. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{OR}^{190}$, e $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{190}$.

[0687] Incorporação 1010. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} , halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{190}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, $-\text{OR}^{190}$, e $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{190}$.

[0688] Incorporação 1011. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, halogênio, $-\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, e $-\text{OR}^{190}$.

[0689] Incorporação 1012. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , halogênio, $-\text{NR}^{192}\text{R}^{193}$, e $-\text{OR}^{190}$.

[0690] Incorporação 1013. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} e halogênio.

[0691] Incorporação 1014. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{199} .

[0692] Incorporação 1015. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1001, onde, em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} .

[0693] Incorporação 1016. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{209} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{209} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{209} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{209} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{209} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{209} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{209} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente

por 1-28 R^{209} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{209} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{209} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{209} .

[0694] Incorporação 1017. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{209} .

[0695] Incorporação 1018. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , heterocicloalquila de

3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} .

[0696] Incorporação 1019. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} .

[0697] Incorporação 1020. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-10 membros, e heteroarila de 5-10 membros.

[0698] Incorporação 1021. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , cicloalquila de C_{5-6} substituído opcionalmente

por 1-3 R^{209} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} .

[0699] Incorporação 1022. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0700] Incorporação 1023. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0701] Incorporação 1024. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1 R^{209} , e heteroarila de 5-6 membros.

[0702] Incorporação 1025. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-

533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} .

[0703] Incorporação 1026. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0704] Incorporação 1027. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1015, onde, em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} , R^{196} e R^{197} serem H.

[0705] Incorporação 1028. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{219} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{219} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{219} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{219} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{219} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{219} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{219} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{219} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{219} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{219} , e heteroaril-

alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{219} ; ou qualquer um de R^{192} e R^{193} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{229} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{229} .

[0706] Incorporação 1029. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{219} ; ou qualquer um de R^{192} e R^{193} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{229} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-6 R^{229} .

[0707] Incorporação 1030. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-

1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} ; ou qualquer um de R^{192} e R^{193} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais se ligam, heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{229} ou heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{229} .

[0708] Incorporação 1031. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} .

[0709] Incorporação 1032. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} ,

cicloalquila de C₃₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹; ou qualquer um de R¹⁹² e R¹⁹³ poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais se ligam, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²²⁹ ou heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²²⁹.

[0710] Incorporação 1033. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R¹⁹² e R¹⁹³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, cicloalquila de C₅₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹.

[0711] Incorporação 1034. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R¹⁹² e R¹⁹³ serem independentemente escolhidos de H, alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, heterocicloalquila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²¹⁹.

[0712] Incorporação 1035. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros; ou qualquer um de R^{192} e R^{193} poder formar, juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais se ligam, heterocicloalquila de 5-6 membros ou heteroarila de 5-6 membros.

[0713] Incorporação 1036. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{5-6} , heterocicloalquila de 5-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0714] Incorporação 1037. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} .

[0715] Incorporação 1038. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{219} .

[0716] Incorporação 1039. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila.

[0717] Incorporação 1040. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem independentemente escolhidos de H e alquila de C_{1-6} .

[0718] Incorporação 1041. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1027, onde, em cada ocorrência, R^{192} e R^{193} serem H.

[0719] Incorporação 1042. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 R^{209} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{209} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-9 R^{209} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{209} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{209} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-21 R^{209} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-32 R^{209} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-28 R^{209} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-40 R^{209} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-15 R^{209} , e heteroaril-alquila

de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-27 R^{209} .

[0720] Incorporação 1043. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , cicloalquila de C_{3-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , cicloalquilalquila de C_{4-17} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , heterocicloalquila de 3-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , heteroarila de 5-15 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , e heteroarilalquila de 6-21 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} .

[0721] Incorporação 1044. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , alquinila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , arila de C_{6-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , arilalquila de C_{7-11} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , cicloalquila de C_{3-10} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , e heteroarila de 5-10 membros substituído

opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹.

[0722] Incorporação 1045. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R¹⁹⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, arila de C₆₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, arilalquila de C₇₋₁₁ substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, cicloalquila de C₃₋₁₀ substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, heterocicloalquila de 3-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, e heteroarila de 5-10 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹.

[0723] Incorporação 1046. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R¹⁹⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, fenila substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, benzila substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, cicloalquila de C₃₋₆ substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, heterocicloalquila de 3-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹, e heteroarila de 5-6 membros substituído opcionalmente por 1-3 R²⁰⁹.

[0724] Incorporação 1047. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R¹⁹⁸ ser independentemente escolhido de alquila de C₁₋₆, fenila, benzila, cicloalquila de C₃₋₆, heterocicloalquila de 3-6 membros, e heteroarila de 5-6 membros.

[0725] Incorporação 1048. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila, e benzila.

[0726] Incorporação 1049. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , fenila substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} , e benzila substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} .

[0727] Incorporação 1050. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} , fenila, e benzila.

[0728] Incorporação 1051. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 R^{209} .

[0729] Incorporação 1052. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1041, onde, em cada ocorrência, R^{198} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} .

[0730] Incorporação 1053. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-13 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} , cicloalquila de C_{3-11} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} , heterocicloalquila de 3-15 membros, heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros, heteroarila de 5-15 membros, heteroaril-alquila de 6-21 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{230}$, $-C(=O)OR^{230}$, $-C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-C(=O)C(=O)R^{230}$, $-C(=NR^{230})R^{230}$, $-C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-C(=NOH)NR^{230}R^{230}$, $-C(=NOR^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}R^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}C(=O)R^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}C(=O)OR^{230})R^{230}$, $-C(=S)NR^{230}R^{230}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}NR^{230}R^{230}$, $-N=NR^{230}$, $=NR^{230}$, $=NOR^{230}$, $-NR^{230}OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=S)R^{230}$, $-NR^{230}C(=S)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=S)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}P(=O)R^{231}R^{231}$, $-NR^{230}P(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$, $-NR^{230}P(=O)(OR^{230})(OR^{230})$, $-NR^{230}P(=O)(SR^{230})(SR^{230})$, $-OR^{230}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{230}$, $-OC(=O)NR^{230}R^{230}$, $-OC(=O)OR^{230}$, $-OC(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-OS(=O)R^{230}$, $-OS(=O)_2R^{230}$, $-OS(=O)_2OR^{230}$, $-OS(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-OP(=O)R^{231}R^{231}$, $-OP(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$, $-OP(=O)(OR^{230})(OR^{230})$, $-OP(=O)(SR^{230})(SR^{230})$, $-Si(R^{230})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{230}$, $-S(=O)_2OR^{230}$, $-SO_3R^{230}$, $-S(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-S(=O)NR^{230}R^{230}$, $-SP(=O)R^{231}R^{231}$, $-SP(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$,

$-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230}),$ $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{230})(\text{SR}^{230}),$ $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231},$
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230}),$ $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230}),$ e
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{230})(\text{SR}^{230}).$

[0731] Incorporação 1054. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} , cicloalquila de C_{3-11} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} , heterocicloalquila de 3-15 membros, heterocicloalquil-alquila de 4-15 membros, heteroarila de 5-15 membros, heteroaril-alquila de 6-15 membros, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{OR}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$, $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$, $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230})$, $-\text{OR}^{230}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230})$, $-\text{Si}(\text{R}^{230})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{230}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230}).$

[0732] Incorporação 1055. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-

533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-6 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-10} , arilalquila de C_{7-11} , cicloalquila de C_{3-10} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} , heterocicloalquila de 3-10 membros, heterocicloalquil-alquila de 4-10 membros, heteroarila de 5-10 membros, heteroarilalquila de 6-10 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{230}$, $-C(=O)OR^{230}$, $-C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}P(=O)R^{231}R^{231}$, $-NR^{230}P(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$, $-NR^{230}P(=O)(OR^{230})(OR^{230})$, $-OR^{230}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{230}$, $-OC(=O)NR^{230}R^{230}$, $-OS(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-OP(=O)R^{231}R^{231}$, $-OP(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{230}$, $-S(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-S(=O)NR^{230}R^{230}$, $-P(=O)R^{231}R^{231}$, e $-P(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$.

[0733] Incorporação 1056. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-10} , arilalquila de C_{7-11} , cicloalquila de C_{3-10} , heterocicloalquila de 3-10 membros, heteroarila de 5-10 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{230}$, $-C(=O)OR^{230}$, $-C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NO_2$, $-NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-OR^{230}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{230}$, $-S(=O)_nR^{230}$,

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, e $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$.

[0734] Incorporação 1057. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{OR}^{230}$, $=\text{O}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{230}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$.

[0735] Incorporação 1058. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$, $-\text{OR}^{230}$, $=\text{O}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{230}$, e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$.

[0736] Incorporação 1059. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6}

substituído opcionalmente por 1-3 halogênios, fenila, benzila, cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{230}$, $-C(=O)OR^{230}$, $-C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}R^{230}$, $-OR^{230}$, $=O$, $-S(=O)_nR^{230}$, e $-S(=O)_2NR^{230}R^{230}$.

[0737] Incorporação 1060. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} substituído opcionalmente por 1-3 halogênios, halogênio, e $-NR^{230}R^{230}$.

[0738] Incorporação 1061. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} , halogênio, e $-NR^{230}R^{230}$.

[0739] Incorporação 1062. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem independentemente escolhidos de alquila de C_{1-6} e $-NR^{230}R^{230}$.

[0740] Incorporação 1063. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem $-NR^{230}R^{230}$.

[0741] Incorporação 1064. Composto, de acordo com qualquer

uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} serem alquila de C_{1-6} .

[0742] Incorporação 1065. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} e $-NR^{230}R^{230}$; em cada ocorrência R^{209} , R^{219} e R^{229} serem alquila de C_{1-6} .

[0743] Incorporação 1066. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} e $-NR^{230}R^{230}$; em cada ocorrência R^{209} , R^{219} e R^{229} serem $-NR^{230}R^{230}$.

[0744] Incorporação 1067. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1052, onde, em cada ocorrência, R^{199} ser $-NR^{230}R^{230}$; em cada ocorrência R^{209} , R^{219} e R^{229} serem alquila de C_{1-6} .

[0745] Incorporação 1068. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1067, onde, em cada ocorrência, R^{230} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} e haloalquila de C_{1-6} .

[0746] Incorporação 1069. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1067, onde, em cada ocorrência, R^{230} ser independentemente

escolhido de H e alquila de C_{1-6} .

[0747] Incorporação 1070. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1067, onde, em cada ocorrência, R^{230} ser alquila de C_{1-6} .

[0748] Incorporação 1071. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1067, onde, em cada ocorrência, R^{230} ser H.

[0749] Incorporação 1072. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1071, onde, em cada ocorrência, R^{231} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} e haloalquila de C_{1-6} .

[0750] Incorporação 1073. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1071, onde, em cada ocorrência, R^{231} ser alquila de C_{1-6} .

[0751] Incorporação 1074. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1071, onde, em cada ocorrência, R^{231} ser haloalquila de C_{1-6} .

[0752] Incorporação 1075. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1074, onde, em cada ocorrência, n ser independentemente escolhido de 0, 1, e 2.

[0753] Incorporação 1076. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-

1074, onde, em cada ocorrência, n ser independentemente escolhido de 0 e 2.

[0754] Incorporação 1077. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1074, onde, em cada ocorrência, n ser independentemente escolhido de 1 e 2.

[0755] Incorporação 1078. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1074, onde, em cada ocorrência, n ser independentemente escolhido de 0 e 1.

[0756] Incorporação 1079. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1074, onde, em cada ocorrência, n ser 0.

[0757] Incorporação 1080. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1074, onde, em cada ocorrência, n ser 1.

[0758] Incorporação 1081. Composto, de acordo com qualquer uma das incorporações 1-156, 200-250, 300-371, 400-440, 500-533, 600-668, 700-714, 750-795, 800-817, 850-886, ou 900-1074, onde, em cada ocorrência, n ser 2.

[0759] As Incorporações acima incluem sais de compostos ácidos e básicos de fórmula (I). Preferivelmente, os sais são farmacêuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis de compostos básicos de fórmula (I) incluem, mas não se limitam a, sais derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido

fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, e ácido fosforoso, bem como os sais derivados de ácido orgânicos, tais como ácidos mono e dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos substituídos por fenila, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos aromáticos, e ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos. Assim, tais sais incluem, mas não se limitam a, sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, nitrato, fosfato, monohidrogênio-fosfato, dihidrogênio-fosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebaçoato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, cloro-benzoato, metil-benzoato, dinitro-benzoato, ftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, fenil-acetato, citrato, lactato, maleato, tartarato, e metanossulfonato. Vide, por exemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19.

[0760] Sais de adição de ácidos podem ser preparados contatando um composto de fórmula (I) com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir o sal de maneira conveniente. A forma de base livre do composto de fórmula (I) pode ser regenerada contatando a forma de sal com uma base e isolando a base livre de maneira convencional.

[0761] Sais básicos farmacologicamente aceitáveis de compostos ácidos de fórmula (I) formam-se com metais ou aminas, tais como hidróxidos de metais alcalinos e alcalino-terrosos, ou de aminas orgânicas. Exemplos de metais usados como cátions incluem, mas não se limitam a, sódio, potássio, magnésio, e cálcio. Exemplos de aminas apropriadas incluem, mas não se limitam a, N,N'-dibenzil-etilenodiamina,

cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina (etano-1,2-diamina), N-metil-glucamina, e procaína. Vide, por exemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19.

[0762] Sais básicos podem ser preparados contatando um composto de fórmula (I) com uma quantidade suficiente da base desejada para produzir o sal de maneira conveniente. A forma ácida do composto de fórmula (I) pode ser regenerada contatando a forma salina com um ácido e isolando o ácido de maneira convencional.

[0763] Alguns compostos da presente invenção podem existir como estereoisômeros, incluindo enantiômeros, diastereoisômeros, e isômeros geométricos. Isômeros geométricos incluem compostos da presente invenção que têm grupos alquenila, que podem existir como conformações entgegen (E) ou zusammen (Z), no caso de todas as formas geométricas dos mesmos, tanto entgegen como zusammen, cis e trans, e misturas das mesmas, estão dentro da abrangência da presente invenção. Alguns compostos da presente invenção têm grupos cicloalquila, que podem ser substituídos em mais de um átomo de carbono, no caso de todas as formas geométricas dos mesmos, tanto cis como trans, e misturas das mesmas, estão dentro da abrangência da presente invenção. Todas estas formas, incluindo (R), (S), epímeros, diastereoisômeros, cis, trans, sin, anti, (E), (Z), tautômeros, e misturas das mesmas, es tão incluídas nos compostos da presente invenção.

[0764] Os compostos da presente invenção podem estar em qualquer forma física, incluindo sólidos amorfos ou cristalinos em qualquer forma polimórfica, em qualquer estado de pureza. Formas polimórficas cristalinas incluem formas não

solvatadas bem como formas solvatadas, tais como formas hidratadas.

III. Composições farmacêuticas

[0765] A presente invenção provê ainda composições farmacêuticas compreendendo um composto conforme definido por qualquer uma das Incorporações acima (por exemplo, um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo), juntamente com um excipiente farmaceuticamente aceitável. Para preparar uma composição farmacêutica a partir de um composto da presente invenção, os excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. Um excipiente pode ser uma ou mais substâncias que podem agir como, por exemplo, um transportador, diluente, agente flavorizante, aglomerante, preservativo, agente desintegrante de comprimido, ou material encapsulante. A composição farmacêutica pode conter dois ou mais compostos da presente invenção (duas formas salinas diferentes de um composto de fórmula (I), podem ser usadas juntas na mesma composição farmacêutica). Preferivelmente, a composição farmacêutica contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Numa incorporação, a composição contém uma quantidade de um composto de fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo eficaz para tratar condição ou distúrbio dependente de proteína cinase C atípica (aPKC). Preferivelmente, um composto da presente invenção causará uma diminuição em sintomas ou indícios de doença associados com um distúrbio dependente de aPKC medido quantitativamente ou qualitativamente. A composição também pode conter, além de um composto de fórmula (I) ou de uma forma salina

farmaceuticamente aceitável do mesmo e de um excipiente farmaceuticamente aceitável, um outro composto terapêutico, tal como um composto útil no tratamento de câncer.

[0766] Um composto da presente invenção pode ser formulado como uma composição farmacêutica em qualquer forma de liberação, tais como xarope, elixir, suspensão, pó, grânulos, comprimido, cápsula, pastilha, trocisco, solução aquosa, crema, pomada, loção, gel, emulsão, etc. Preparações em formas sólidas incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas, supositórios e grânulos dispersáveis. Preferivelmente, a composição farmacêutica é um comprimido ou cápsula. Noutra incorporação, a composição farmacêutica é uma cápsula.

[0767] Em pós, o excipiente pode ser um sólido finamente dividido numa mistura com um componente ativo finamente dividido (Isto é, o composto da presente invenção). Em comprimidos, o componente ativo pode ser misturado com o excipiente tendo as propriedades aglomerantes necessárias e proporções apropriadas e compactados na forma e tamanho desejados. Excipientes apropriados incluem carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau, e similares.

[0768] Preferivelmente, a composição farmacêutica contém de 1% a 95% em peso do componente ativo (isto é, o composto da presente invenção). Mais preferivelmente, a composição farmacêutica contém de 5% a 70% em peso do componente ativo.

[0769] Para preparar supositórios, pode-se fundir uma cera de baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicerídeos

de ácidos graxos ou manteiga de cacau, e dispersar homogeneamente aí o componente ativo por agitação. A mistura homogênea fundida pode então ser vertida em moldes de tamanhos convenientes, permitida esfriar até solidificar.

[0770] Preparações em forma líquida incluem soluções, suspensões, e emulsões. Formulações apropriadas para administração parenteral, tais como, por exemplo, por vias intravenosa, intramuscular, intradérmica, e subcutânea, incluem soluções estéreis isotônicas aquosas e não aquosas, que contêm antioxidantes, tampões, bacteriostatos, e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido, e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, espessantes, estabilizantes, e preservativos. Na prática desta invenção, composições podem ser administradas, por exemplo, por infusão intravenosa, oralmente, topicamente, de modo intraperitoneal, de modo intravesicular ou de modo intratecal. As formulações de compostos podem ser apresentadas em recipientes vedados de uma ou de múltiplas doses, tais como ampolas e pequenos frascos. Suspensões e soluções de injeção podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos, e comprimidos dos tipos descritos anteriormente.

[0771] Um composto da presente invenção, sozinho ou combinado com outros componentes apropriados, pode ser confeccionado em formulações de aerossol (por exemplo, elas podem ser "nebulizados") para serem administradas via inalação. Formulações de aerossol podem ser colocadas em propelentes aceitáveis pressurizados, tais como dicloro-diflúor-metano, propano, nitrogênio, e similares.

[0772] Excipientes farmacologicamente aceitáveis são determinados em parte pela composição particular sendo administrada, bem como pelo método particular usado para administrar a composição. Consequentemente, há uma ampla variedade de formulações apropriadas de composições farmacêuticas da presente invenção (vide, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a edição, Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000).

[0773] A quantidade de componente ativo numa composição farmacêutica pode variar ou pode ser ajustada de, por exemplo, 1 mg a 1.000 mg, de 5 mg a 500 mg, de 10 mg a 300 mg, ou de 25 mg a 250 mg, de acordo com a aplicação particular e o tamanho desejado da forma de dosagem.

[0774] A dose administrada a um paciente é preferivelmente suficiente para induzir uma resposta terapêutica benéfica no paciente ao longo do tempo. A dose benéfica pode variar de paciente para paciente dependendo, por exemplo, da condição do paciente, peso corporal, área de superfície, e susceptibilidade a efeito colateral. A administração pode ser executada via dose única ou múltiplas doses.

IV. Método de tratamento

[0775] Em outro aspecto, a presente invenção provê um método para tratar uma condição ou distúrbio dependente de aPKC num paciente compreendendo: administrar ao paciente um composto de fórmula (I) tal como definido por qualquer uma das incorporações acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Noutro aspecto, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) tal como definido por qualquer uma das incorporações acima ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de uma condição ou distúrbio

dependente de aPKC num paciente. Preferivelmente, o composto é administrado ao paciente como uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável. Preferivelmente, o composto é administrado ao paciente numa quantidade farmacêuticamente aceitável. Numa incorporação, o distúrbio ou condição dependente de aPKC é câncer. Noutra incorporação, o distúrbio ou condição dependente de aPKC é selecionado de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), carcinoma celular escamoso (por exemplo, carcinoma celular escamoso de esôfago), leucemia, câncer de próstata, linfoma não de Hodgkin (por exemplo, linfoma folicular), câncer endometrial, câncer de pulmão e câncer de mama.

[0776] O distúrbio ou condição dependente de aPKC pode ser tratado profilaticamente, agudamente, ou cronicamente usando os compostos da presente invenção, dependendo da natureza do distúrbio ou condição. Tipicamente, o paciente em cada um destes métodos é um ser humano, embora outros mamíferos possam se beneficiar da administração de um composto da presente invenção.

[0777] Noutra incorporação, a presente invenção provê um método para tratar um distúrbio proliferativo num paciente, compreendendo administrar ao paciente um composto de fórmula (I) conforme definido por qualquer uma das Incorporações acima ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Noutro aspecto, a presente invenção provê um composto de fórmula (I) conforme definido por qualquer uma das Incorporações acima ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para uso na preparação de um medicamento para tratar um distúrbio proliferativo num paciente. Preferivelmente, administra-se o composto ao paciente numa composição farmacêutica

compreendendo um excipiente farmacologicamente aceitável. Preferivelmente, administra-se o composto ao paciente numa quantidade farmacologicamente aceitável. Em determinadas incorporações, o distúrbio proliferativo é dependente de aPKC. Em determinadas incorporações, o distúrbio proliferativo é câncer. Em determinadas incorporações, o distúrbio proliferativo é selecionado de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), carcinoma celular escamoso (por exemplo, carcinoma celular escamoso de esôfago), leucemia, câncer de próstata, linfoma não de Hodgkin (por exemplo, linfoma folicular), câncer endometrial, câncer de pulmão e câncer de mama.

[0778] O distúrbio ou condição dependente de aPKC pode ser tratado profilaticamente, agudamente, ou cronicamente usando os compostos da presente invenção, dependendo da natureza do distúrbio ou condição. Tipicamente, o paciente em cada um destes métodos é um ser humano, embora outros mamíferos possam se beneficiar da administração de um composto da presente invenção.

[0779] Em aplicações terapêuticas, os compostos da presente invenção podem ser preparados e administrados numa ampla variedade de formas de dosagem oral e parenteral. Assim, os compostos da presente invenção podem ser administrados por injeção, isto é, de modo intravenoso, intramuscular, intracutâneo, subcutâneo, intraduodenal, ou intraperitoneal. Igualmente, os compostos aqui descritos podem ser administrados por inalação, por exemplo, de modo intranasal. Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem ser administrados de maneira transdérmica. Noutra incorporação, os compostos da presente invenção são administrados

oralmente. Os compostos também podem ser administrados pelo reto, pela boca ou por insuflação.

[0780] A determinação da dosagem apropriada para uma situação particular está dentro do conhecimento do profissional da área médica. Geralmente, inicia-se o tratamento com dosagens menores que a dosagem ótima do composto. Depois disso, aumenta-se a dosagem em pequenos incrementos até se atingir o efeito ótimo nas circunstâncias. Por conveniência, se desejado, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia. Uma dose típica é de cerca de 1 mg a cerca de 1.000 mg por dia, tal como de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia. Em determinadas incorporações, a dose é de cerca de 10 mg a cerca de 300 mg por dia, tal como de cerca de 25 mg a cerca de 250 mg por dia.

V. Química

Abreviações

Por conveniência, usam-se aqui as seguintes abreviações comuns:

LCMS para Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa.

HPLC para Cromatografia Líquida de Alta Pressão.

NMR para Ressonância Magnética Nuclear.

RT para Tempo de Retenção.

MI para Íon Molecular.

h para hora(s).

min para minuto(s).

AlCl₃ para cloreto de alumínio.

BBr₃ para tribrometo de boro.

Boc para terciobutoxi-carbonila.

cataCXium C para trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolil

fosfino)benzil]di-paládio (II).
Cs₂CO₃ para carbonato de césio.
CuI para iodeto de cobre (I).
DAST para trifluoreto de dietilamino-enxofre.
DBU para 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno.
DMAP para 4-(dimetilamino)piridina.
DCE para 1,1-dicloroetano ou cloreto de etilideno.
DCM para diclorometano ou cloreto de metileno.
DEA para dietanolamina.
DIPEA para N,N-diisopropil-etilamina, base de Hunig.
DMA para N,N-dimetil-acetamida.
DMF para N,N-dimetil-formamida.
DMSO para sulfóxido de dimetila.
Et₃N para trietilamina.
EtOH para álcool etílico, etanol.
Ex. para Exemplo.
HCl para ácido clorídrico.
H₂SO₄ para ácido sulfúrico.
Int. para intermediário.
KOH para hidróxido de potássio.
MW para micro-ondas.
mCPBA para ácido meta-cloro-peroxi-benzoico.
MeOH para álcool metílico, metanol.
Mo(CO)₆ para hexacarbonil molibdênio.
MP-BH₄ para trietil amônio metil-hidreto de boro macroporoso.
NaOH para hidróxido de sódio.
Na₂CO₃ para carbonato de sódio.
Na₂SO₄ para sulfato de sódio.
NaOAc para acetato de sódio.
NaOtBu para t-butóxido de sódio.

NMP para 1-metil-2-pirrolidinona.

NMM para N-metil-morfolina.

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ para bis(dibenzilideno acetona)paládio

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para diacetato de paládio.

$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ para tetraquis(trifenil fosfina)paládio.

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ para dicloreto de bis(trifenil fosfina)paládio (II).

POCl_3 para oxicloreto de fósforo, cloreto de fosforila.

PPh_3 para trifenil-fosfina.

PS-TsCl para poliestireno-cloreto de sulfonila.

PS- PPh_3 -Pd para poliestireno-trifenil fosfina-Pd (0).

SCX-2 para sorvente a base de sílica com um grupo funcional ácido propil sulfônico ligado quimicamente.

TBAF para fluoreto de tetra-n-butil amônio.

TBDMS para terciobutil dimetil silila.

TCA para ácido tricloroacético.

TFA para ácido trifluór-acético.

THF para tetraidrofurano.

Azida de TMS para azida de trimetil-silila.

Xantphos para 4,5-bis(difenil fosfino)-9,9-dimetil-xanteno.

XPhos para 2-diciclo-hexil-fosfino-2',4',6',-triisopropil-bifenila.

Métodos de LCMS

[0781] Amostras analisadas por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho-Espectrometria de Massa empregaram as seguintes condições. Salvo se declarado diferentemente, utilizou-se o Método X.

Método 1

[0782] O Método 1 empregou bombas Gilson 306, misturador Gilson 811C, módulo manométrico Gilson 806, e detector Gilson

de UV/visível 152 em comprimento de onda de 254 nm. O espectrômetro de massa foi um AQA de Finnigan e a coluna usada foi uma SunFire de Waters, tamanho de poro de 5 μ m, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 μ L. A fase móvel consistiu de uma mistura de água e acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico. A taxa de fluxo de eluente foi de 1,5 mL/min, usando 95% de água:5% de acetonitrila, mudou linearmente para 5% de água:95% de acetonitrila durante 5,5 minutos e depois manteve-se esta mistura por 2 minutos.

Método 2

[0783] O Método 2 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 e um detector de arranjo de diodos Waters 2996. Executou-se a detecção entre 210 nm e 650 nm. O espectrômetro de massa foi um Waters micromassa ZQ e a coluna usada foi uma SunFire de Waters, tamanho de poro de 5 μ m, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 μ L. A fase móvel consistiu de uma mistura de água e acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico. A taxa de fluxo de eluente foi de 1,5 mL/min, usando 95% de água:5% de acetonitrila, mudou linearmente para 5% de água:95% de acetonitrila durante 5,5 minutos e depois manteve-se esta mistura por 2 minutos.

Método 3

[0784] O Método 3 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 e um detector de UV Waters 2487 (comprimento de onda único de 254 nm). O espectrômetro de massa foi um Waters micromassa ZQ e a coluna usada foi uma SunFire de Waters, tamanho de poro de 5 μ m, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 μ L. A fase móvel consistiu de uma mistura de água e acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico. A taxa de fluxo de eluente foi de 1,5 mL/min, usando

95% de água:5% de acetonitrila, mudou linearmente para 5% de água:95% de acetonitrila durante 5,5 minutos e depois manteve-se esta mistura por 2 minutos.

Método 4

[0785] O Método 4 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 com válvulas direcionadas para colunas diferentes e um detector de arranjo de diodos Waters 2996. Executou-se a detecção entre 210 nm e 650 nm. O espectrômetro de massa usado foi um Waters 3100 que detectou massas entre 100 e 700 g/mol. A coluna usada foi uma XBridge, tamanho de poro de 5 µm, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 µL de uma solução (em torno de 1 mg/mL). A taxa de fluxo foi de 1,5 mL/min e as fases móveis de água hidróxido de amônio a 0,03% de pH 10 (3 mL/10 L) e acetonitrila hidróxido de amônio a 0,03% (3 mL/10 L). A eluição iniciou em 95% de água:5% de acetonitrila elevando-se até 5% de água:95% de acetonitrila durante 5,50 minutos. O nível de eluente retornou para as condições iniciais de 95% de água:5% de acetonitrila durante 6 segundos. Estas condições foram mantidas por 1,4 minutos para permitir equilíbrio da coluna antes que se injetasse a amostra seguinte. A operação gastou um total de 7 minutos.

Método 5

[0786] O Método 5 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 com válvulas direcionadas para colunas diferentes e um detector de UV Waters 2487. Executou-se a detecção em 254 nm. O espectrômetro de massa usado foi um Waters micromassa ZQ que detectou massas entre 100 e 700 g/mol. A coluna usada foi uma SunFire, tamanho de poro de 5 µm, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 µL de

uma solução (em torno de 1 mg/mL). A taxa de fluxo foi de 1,5 mL/min e as fases móveis de água e metanol contiveram 0,1% de ácido fórmico. A eluição iniciou em 85% de água:15% de metanol elevando-se até 15% de água:85% de metanol durante 4,5 minutos, estas condições foram mantidas por 1 minuto antes que o nível de eluente retornasse para as condições iniciais de 85% de água:15% de metanol durante 6 segundos. Estas condições foram mantidas por 1,4 minutos para permitir equilíbrio da coluna antes que se injetasse a amostra seguinte. A operação gastou um total de 7 minutos.

Método 6

[0787] O Método 6 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 com válvulas direcionadas para colunas diferentes e um detector de arranjo de diodos Waters 2996. Executou-se a detecção entre 210 nm e 650 nm. O espectrômetro de massa usado foi um Waters 3100 que detectou massas entre 100 e 700 g/mol. A coluna usada foi uma XBridge, tamanho de poro de 5 µm, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 µL de uma solução (em torno de 1 mg/mL). A taxa de fluxo foi de 1,5 mL/min e as fases móveis de água hidróxido de amônio a 0,03% de pH 10 (3 mL/10 L) e acetonitrila hidróxido de amônio a 0,03% (3 mL/10 L). A eluição iniciou em 95% de água:5% de acetonitrila elevando-se até 5% de água:95% de acetonitrila durante 5,50 minutos. O nível de eluente retornou para as condições iniciais de 95% de água:5% de acetonitrila durante 6 segundos. Estas condições foram mantidas por 1,4 minutos para permitir equilíbrio da coluna antes que se injetasse a amostra seguinte. A operação gastou um total de 7 minutos.

Método 7

[0788] O Método 7 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 com válvulas direcionadas para colunas diferentes e um detector de UV Waters 2487. Executou-se a detecção em 254 nm. O espectrômetro de massa usado foi um Waters micromassa ZQ que detectou massas entre 100 e 700 g/mol. A coluna usada foi uma SunFire, tamanho de poro de 5 µm, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 µL de uma solução (em torno de 1 mg/mL). A taxa de fluxo foi de 1,5 mL/min e as fases móveis de água e metanol contiveram 0,1% de ácido fórmico. A eluição iniciou em 85% de água:15% de metanol elevando-se até 15% de água:85% de metanol durante 4,5 minutos, estas condições foram mantidas por 1 minuto antes que o nível de eluente retornasse para as condições iniciais de 85% de água:15% de metanol durante 6 segundos. Estas condições foram mantidas por 1,4 minutos para permitir equilíbrio da coluna antes que se injetasse a amostra seguinte. A operação gastou um total de 7 minutos.

Método 8

[0789] O Método 8 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 com válvulas direcionadas para colunas diferentes e um detector de UV Waters 2487. Executou-se a detecção em 254 nm. O espectrômetro de massa usado foi um Waters micromassa ZQ que detectou massas entre 100 e 700 g/mol. A coluna usada foi uma SunFire, tamanho de poro de 5 µm, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 µL de uma solução (em torno de 1 mg/mL). A taxa de fluxo foi de 1,5 mL/min e as fases móveis de água e metanol contiveram 0,1% de ácido fórmico. A eluição iniciou em 85% de água:15% de metanol elevando-se até 15% de água:85% de metanol durante 4,5 minutos, estas condições foram mantidas por 2,5 minutos

antes que o nível de eluente retornasse para as condições iniciais de 85% de água:15% de metanol durante 6 segundos. Estas condições foram mantidas por 1,4 minutos para permitir equilíbrio da coluna antes que se injetasse a amostra seguinte. A operação gastou um total de 7 minutos.

Método 9

[0790] O Método 9 empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 com válvulas direcionadas para colunas diferentes e um detector de UV Waters 2487. Executou-se a detecção em 254 nm. O espectrômetro de massa usado foi um Waters micromassa ZQ que detectou massas entre 100 e 700 g/mol. A coluna usada foi uma XBridge, tamanho de poro de 5 µm, C18 de dimensões 50 x 4,60 mm. O volume de injeção foi de 10 µL de uma solução (em torno de 1 mg/mL). A taxa de fluxo foi de 1,5 mL/min e as fases móveis de água hidróxido de amônio a 0,03% de pH 10 (3 mL/10 L) e acetonitrila hidróxido de amônio a 0,03% (3 mL/10 L). A eluição iniciou em 95% de água:5% de acetonitrila elevando-se até 5% de água:95% de acetonitrila durante 4,5 minutos. Estas condições foram mantidas por 1 minuto antes que o nível de eluente retornasse para as condições iniciais de 85% de água:15% de metanol durante 6 segundos. Estas condições foram mantidas por 1,4 minutos para permitir equilíbrio da coluna antes que se injetasse a amostra seguinte. A operação gastou um total de 7 minutos.

Método 10

[0791] Os resultados de LCMS em qualquer um de dois instrumentos. A análise de LCMS foi executada num LC Waters Aquiti Ultra Performance LC com 2.1 mm x 50 mm Waters Aquiti UPLC BEH C18 com coluna de 1.7 µm. A temperatura-alvo de coluna foi de 45°C com um tempo de operação de dois (2)

minutos, uma taxa de fluxo de 0,600 mL/min, e uma mistura de solventes de 5% (0,1% de ácido fórmico/água):95% (acetonitrila/0,1% de ácido fórmico). Os dados de espectrometria de massa foram adquiridos num espectrômetro de massa quadrupolo LC-ZQ 2000 de Micromass. Alternativamente, executou-se análise de LCMS num sifão iônico Esquire 200 de Bruker.

Métodos de HPLC preparativo

[0792] Amostras purificadas por cromatografia líquida de alto desempenho dirigida para espectrometria de massa empregaram as seguintes condições.

Método A

[0793] O Método A empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 e um detector de UV Waters 2487 (comprimento de onda único de 254 nm). O espectrômetro de massa foi um Waters micromassa ZQ e a coluna usada foi uma SunFire de Waters, tamanho de poro de 5 µm, C18 de dimensões 50 x 19 mm. O volume de injeção foi de até 500 µL de uma solução numa concentração máxima de 50 mg/mL. A fase móvel consistiu de uma mistura de água e acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico. A taxa de fluxo de eluente foi de 25 mL/min, usando 95% de água, 5% de acetonitrila, mudando linearmente para 5% de água, 95% de acetonitrila durante 5,3 minutos e mantendo por 0,5 min.

Método B

[0794] O Método B empregou bombas 515 Waters, misturador Waters 2525 com válvulas direcionadas para colunas diferentes e um detector de arranjo de diodos Waters 2996. Executou-se a detecção entre 210 nm e 650 nm. O espectrômetro de massa usado foi um Waters 3100 que detectou massas entre 100 e 700

g/mol. A coluna usada foi uma XBridge, tamanho de poro de 5 μ m, C18 de dimensões 50 x 19 mm. O volume de injeção foi de até 500 μ L da solução (máximo de 1 mg/mL). A taxa de fluxo foi de 25 mL/min e as fases móveis de água hidróxido de amônio a 0,03% de pH 10 (3 mL/10 L) e acetonitrila hidróxido de amônio a 0,03% (3 mL/10 L). A eluição iniciou em 95% de água:5% de acetonitrila elevando-se até 5% de água:95% de acetonitrila durante 5,30 minutos. O nível de eluente retornou para as condições iniciais de 95% de água:5% de acetonitrila durante 0,6 min. Estas condições foram mantidas por 1,4 minutos para permitir equilíbrio da coluna antes que se injetasse a amostra seguinte. A operação gastou um total de 7 minutos.

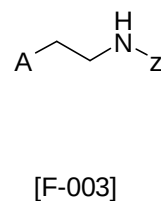
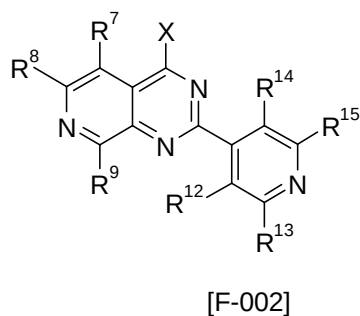
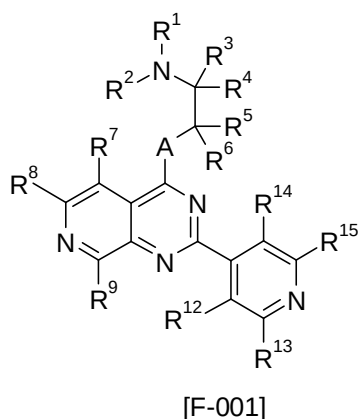
Métodos de HPLC analíticos

Método X

[0795] O Método X emprega gradiente de eluição (0 a 100%) acetonitrila (contendo 0,1% de ácido trifluor-acético):água (contendo 0,1% de ácido trifluor-acético) durante cinco minutos numa coluna XDB-C8 Zorbax de 4,6 x 75 mm (2,5 μ m) em 2,5 mL/min num HPLC Agilent Série 1100.

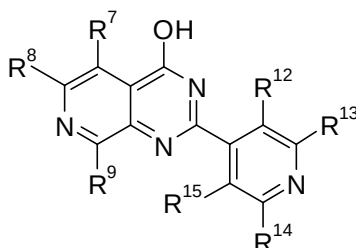
Síntese

[0796] Descrevem-se aqui vários métodos para a síntese química de compostos de 4-substituído-2-(piridin-4-il)-azaquinazolina (por conveniência, coletivamente aqui referidos como "compostos 4PAZ") da presente invenção. Estes e/ou outros métodos bem conhecidos podem ser modificados e/ou adaptados por modos conhecidos a fim de facilitar a síntese de compostos adicionais dentro dos limites da abrangência da presente invenção.



[0797] Numa abordagem, compostos 4PAZ de fórmula geral [F-001] (onde A= NH ou N alquila) são preparados reagindo um composto de fórmula [F-002] (onde X é um halogênio tal como cloro ou um sulfonato) com um composto de fórmula [F-003] (onde A é NH ou NH₂ e Z no nitrogênio terminal é H, alquila ou um grupo protetor de nitrogênio apropriado, tal como Boc, Alloc, Cbz ou Fmoc) num solvente apropriado tal como DMF na presença de uma base apropriada tal como trietilamina. A reação é apropriadamente executada numa temperatura elevada, por exemplo, de 40°C. Onde Z é um grupo protetor de nitrogênio apropriado, tal como Boc, Alloc, Cbz ou Fmoc, os compostos de fórmula [F-001] são preparados por uma reação de desproteção apropriada. Por exemplo, onde Z é uma reação de grupo protetor Boc com um ácido tal como TFA num solvente apropriado tal como DCM. A reação é apropriadamente executada

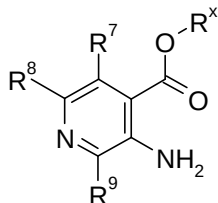
em temperatura ambiente. Numa abordagem, compostos de fórmula [F-001] (onde A = O) são preparados reagindo um composto de fórmula [F-002] (onde X é um halogênio tal como cloro ou um sulfonato) com um composto de fórmula [F-003] (onde A é OH e Z no nitrogênio terminal é H, alquila ou um grupo protetor de nitrogênio apropriado, tal como Boc, Alloc, Cbz ou Fmoc) num solvente apropriado tal como DMA na presença de uma base apropriada tal como hidreto de sódio. A reação é apropriadamente executada em temperatura ambiente. Onde Z é um grupo protetor de nitrogênio apropriado, tal como Boc, Alloc, Cbz ou Fmoc, os compostos de fórmula [F-001] são preparados por uma reação de desproteção apropriada. Por exemplo, onde Z é uma reação de grupo protetor Boc com um ácido tal como TFA num solvente apropriado tal como DCM. A reação é apropriadamente executada em temperatura ambiente.



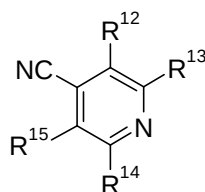
[F-004]

[0798] Numa abordagem, compostos de fórmula [F-002] (onde X é um halogênio tal como cloro) são preparados reagindo um composto de fórmula [F-004] com um agente de halogenação apropriado tal como oxicloreto de fósforo. A reação é apropriadamente executada em temperatura elevada tal como de 125°C. Compostos de fórmula [F-002] (onde X é um sulfonato) são preparados reagindo um composto de fórmula [F-004] com um cloreto de sulfonila apropriadamente substituído num solvente apropriado tal como DMA na presença de uma base apropriada

tal como trietilamina e uma quantidade catalítica de DMAP. A reação é apropriadamente executada em temperatura ambiente.



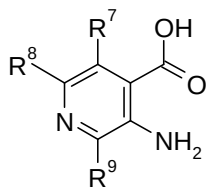
[F-005]



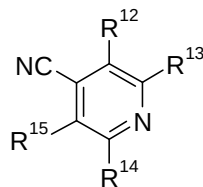
[F-006]

[0799] Numa abordagem, preparam-se compostos de fórmula [F-004] reagindo um composto de fórmula [F-005] (onde R^x é um grupo alquila tal como metila ou etila) com um composto de fórmula [F-006] num solvente apropriado num solvente não aprótico seco tal como dioxano ou THF na presença de uma base de alcóxido impedido tal como t-pentilato de potássio 1,7 M em tolueno ou t-butóxido de potássio. A reação é apropriadamente executada em temperatura ambiente.

[0800] Numa abordagem, preparam-se compostos de fórmula [F-004] reagindo um composto de fórmula [F-007] com um composto de fórmula [F-006] num solvente apropriado num solvente prótico tal como metanol na presença de uma base tal como metóxido de sódio. Primeiramente, executa-se a reação em temperatura ambiente e depois em refluxo de um dia para outro.

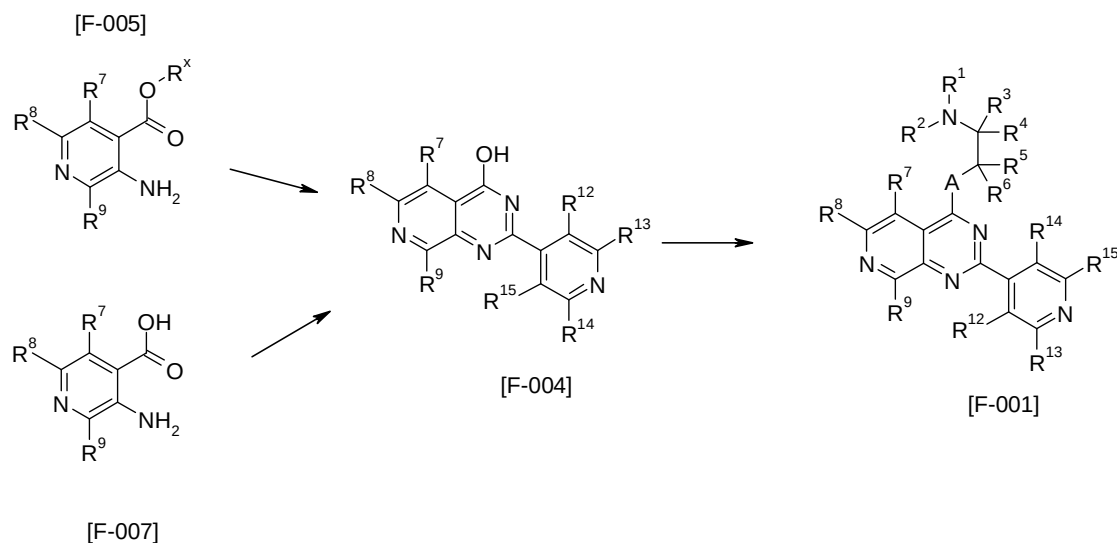


[F-007]



[F-006]

[0801] Ilustra-se um exemplo de um método descrito acima no esquema seguinte.



Síntese geral de derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula [F-001] Esquema A1

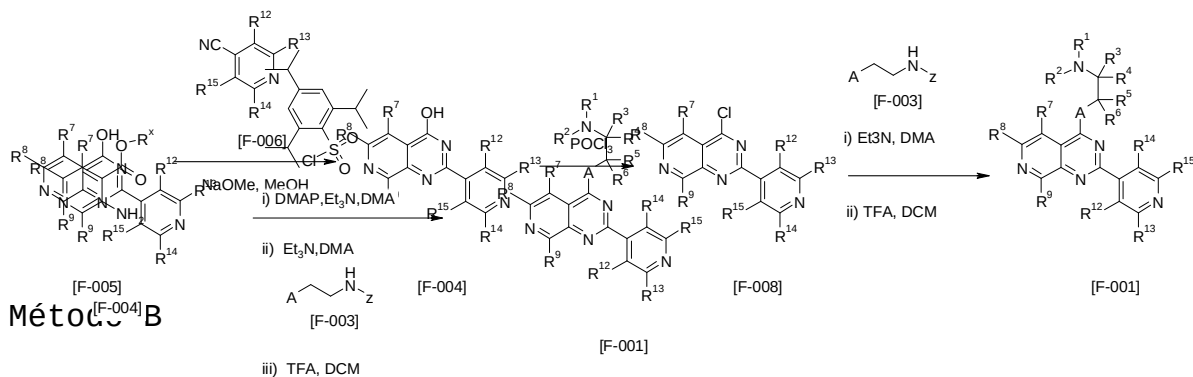
[0802] Prepararam-se derivados de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol substituído de fórmula geral [F-001] pela reação de um derivado de 2-amino-piridila de fórmula geral [F-005] com um derivado de 4-ciano-piridila de fórmula geral [F-006] na presença de uma base tal como metóxido de sódio num solvente aprótico polar tal como metanol. A reação é apropriadamente executada em temperatura elevada para produzir o produto ciclisado 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004]. Prepararam-se derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] pela reação de derivados de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo para produzir derivados de 4-cloro-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-008] que reagiram com derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [F-003], num solvente aprótico polar tais como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de

amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente [método A]. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa. Prepararam-se derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] pela reação de derivados de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tais como DMA, DMF, NMP com uma base alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP [método B].

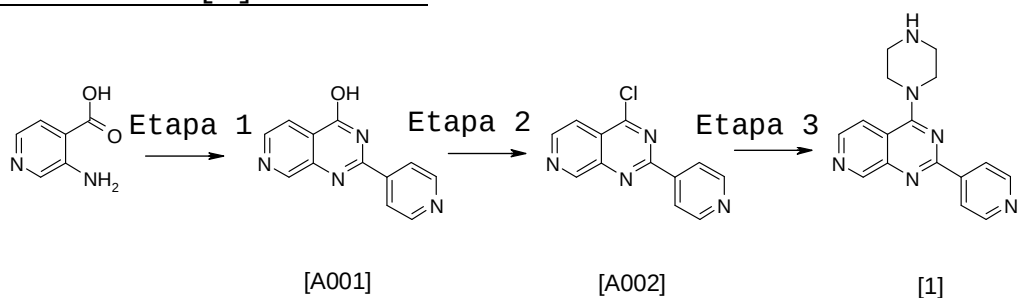
O éster 6,7-substituído-(2,4,6-triisopropil-benzenossulfônico)-2-piridin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidin-4-il intermediário reagiu depois com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [F-003], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema A1

Método A



Síntese de 4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina. [1] Método A



Síntese de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [A001]

[0803] Agitou-se uma mistura de 4-ciano-piridina (8,25 g, 79,2 mmol), metóxido de sódio (891 mg, 16,5 mmol) e metanol (400 mL) em temperatura ambiente durante 60 minutos. Adicionou-se ácido 3-amino-isonicotínico (9,12 g, 66,0 mmol) e se aqueceu a mistura em refluxo por 3 dias. Após resfriamento até temperatura ambiente, coletou-se o precipitado sólido por filtração, que depois foi secado num forno a vácuo para produzir o composto como um sólido cor de marfim (6,02 g): (1H, 300MHz, d6-dmsO) 13,10 (1H, br s), 9,16 (1H, s), 8,80 (2H, dd), 8,70 (1H, d), 8,10 (2H, dd), 8,00 (1H, dd).

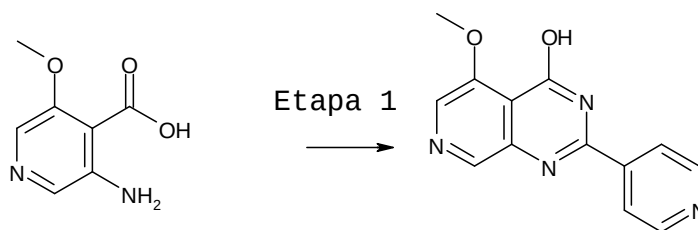
Síntese de 4-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [A002]

[0804] Aqueceu-se 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [A001] (4 g, 17,8 mmol) em POCl₃ (50 mL, 538 mmol) a 110°C por 3 horas. A mistura reagente foi concentrada a vácuo, resfriada rapidamente com solução saturada de NaHCO₃, extraída em DCM, lavada com água e depois com salmoura, passada através de um cartucho separador de fases e evaporada para produzir o composto título [A002] (2,6 g) como um sólido amarelo/marrom que foi usado sem purificação adicional: método 1 de LCMS, RT: 4,09 min, MI 243 [M+H].

Síntese de 1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina [1]

[0805] Agitou-se uma solução de 4-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [A002] (100 mg, 0,43 mmol), piperazina (172 mg, 2 mmol) em DMA anidro (5 mL) em DMA anidro (5 mL) em temperatura ambiente por 3 dias. Dividiu-se a mistura reagente entre NaOH (solução aquosa 2M) e acetato de etila. A camada orgânica foi ainda lavada com água e depois com salmoura, secada (MgSO₄), passada através de um cartucho separador de fases e evaporada para produzir o material bruto, que foi purificado por HPLC preparativo (método A) para produzir o composto título (1,87 mg). Método de LCMS: 1, RT:3,49 min, MI 293 [M+H]; ¹H NMR (300MHz; DMSO-d₆): 9,26 (1H, s), 8,76 (2H, d), 8,58 (1H, d), 8,32 (2H, d), 8,24 (1H, s), 7,92 (1H, d), 3,96 (4H, br tr), 2,99 (4H, br tr).

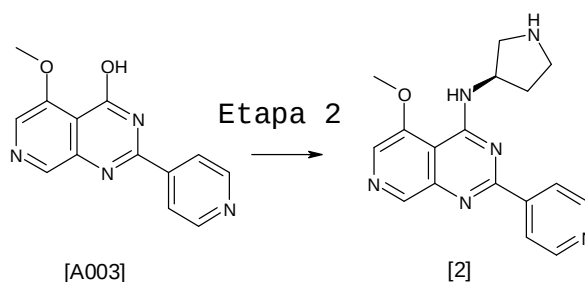
Síntese de (5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina [2] método B



[A003]

Síntese de 5-metoxi-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A003]

[0806] Numa solução agitada de 2-cloro-4-piridina-carbonitrila (1 g, 9,6 mmol) em MeOH (20 mL) adicionou-se NaOMe 0,5M (2 mmol, 4 mL) seguido por ácido 3-amino-5-metoxi-isonicotínico (1,35 g, 8 mmol). Aqueceu-se a mistura reagente a 75°C de um dia para outro. Resfriou-se a mistura reagente e se coletou por filtração o precipitado sólido formado, que foi lavado com MeOH frio e secado num forno a vácuo para dar o composto título como um sólido marrom claro (610 mg, rendimento de 30%). Método de LCMS: 1, RT: 3,82 min, MI 255,09[M+H].



[A003]

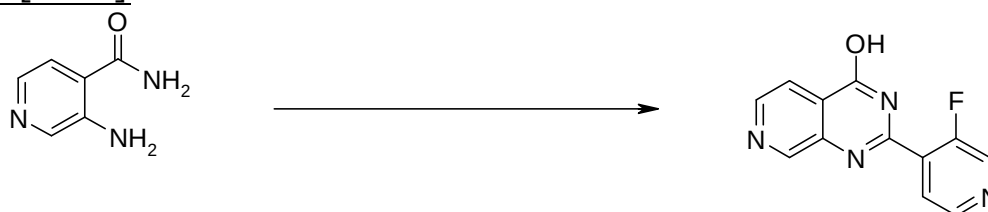
[2]

Síntese de (5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina [2]

[0807] Dissolveram-se 5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona [A003] (0,157 mmol, 0,04 g), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,173 mmol, 0,052 g) em DMA anidro (2 mL), e se adicionou, sequencialmente, Et₃N (0,314mmol, 0,045 mL), e DMAP (5 mg). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 1 hora e se adicionou terciobutil

éster do ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (0,236 mmol, 0,044 g). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. Depois, removeu-se o solvente em pressão reduzida e se agitou o resíduo em ácido trifluoracético (1 mL) em temperatura ambiente por 3 horas. A solução foi despejada num cartucho SCX-2 (5 g), lavada com metanol (10 mL) e depois lavada com amônia (2N em metanol, 20 mL). As lavagens com amônia foram concentradas a vácuo para dar um resíduo marrom que foi purificado por HPLC preparativo (método A) para produzir o composto título (0.016g). Método de LCMS: 1, RT: 1,47 min, MI 323 [M+H]; ¹H NMR 300 MHz (1H d6-dmso) 8,81 (1H, s), 8,76 (2H, dd), 8,35 (1H, s), 8,32 (2H, dd), 8,23 (1H, d), 6,42 (1H, s), 4,98 (1H, m), 4,14 (3H, s), 3,19-3,07 (2H, m), 2,41-2,29 (2H, m), 2,07-1,95 (2H, m).

Síntese de 2-(3-flúor-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol [A004]

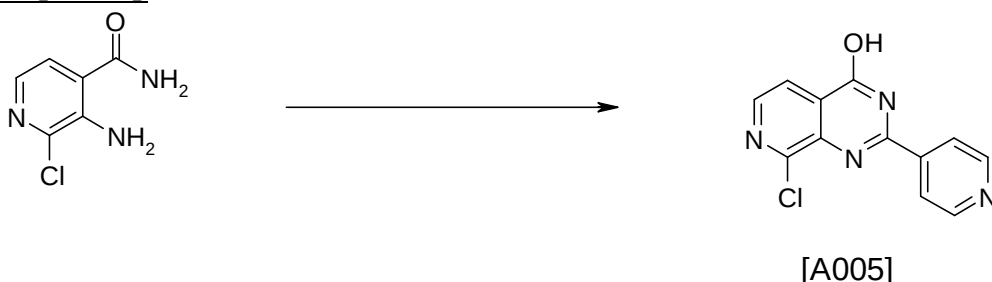


[A004]

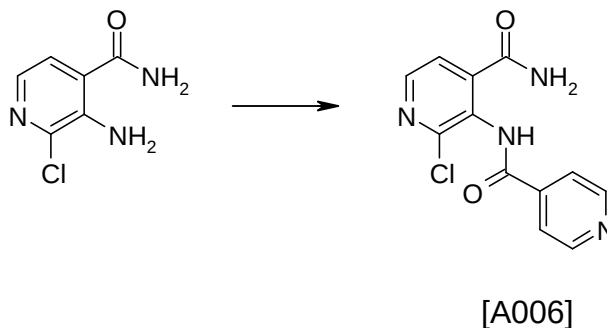
2-(3-flúor-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol [A004]

[0808] Num frasco de micro-ondas adicionaram-se, sucessivamente, 3-amino-2-cloro-isonicotinamida (0,5 g, 3,64 mmol), 3-flúor-isonicotinaldeído (0,54 g, 4,37 mmol), NaHSO₃ (0,75 g, 7,29 mmol) e DMA (5 mL). O frasco foi selado e depois aquecido a 160°C por 6 min. Adicionou-se água (10 mL) e o sólido resultante foi filtrado e usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 3,07 min, MI 243 [M+H].

Síntese de 8-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-

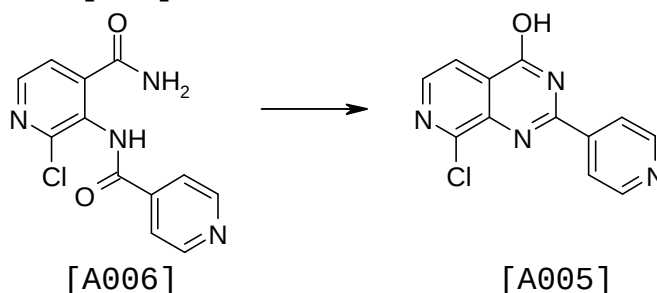
4-ona [A005]8-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A005]

[0809] Aqueceu-se em micro-ondas (100°C, 2 h) uma solução de 3-amino-2-cloro-isonicotinamida (0,5 g, 2,91 mmol) e 4-piridina-carboxaldeído (0,35 g, 3,32 mmol) em DMA (10 mL). Adicionou-se água na mistura e o sólido resultante (0,34 g, 45%) foi coletado, lavado com água de depois com MeOH. Método de LCMS: 1, RT: 3,89 min, MI 258 [M+H].

Síntese de 8-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona [A005]Síntese de 2-cloro-3-[piridina-4-carbonila)amino]isonicotinamide [A006]

[0810] Numa suspensão de 3-amino-2-cloro-isonicotinamida (0,5 g, 2,913 mmol) e K₂CO₃ (1 g, 7,28mmol) em Et₂O (25 mL) sob refluxo, adicionou-se, em porções, cloreto de isonicotinoila (0,622 g, 3,5 mmol). Agitou-se a mistura em refluxo por 4 h. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se adicionou água (50 mL). O sólido resultante foi filtrado, lavado com H₂O e depois coletado, secado com um azeótropo com

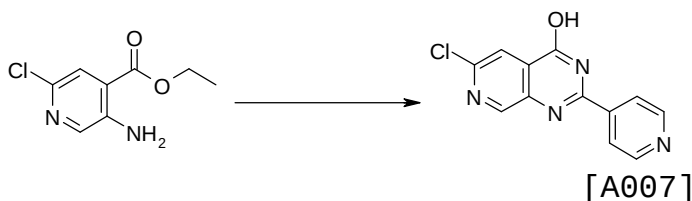
tolueno, para produzir o composto título (0,78 g, 96%) que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 2,55 min, MI 277 [M+H].



Síntese de 8-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona [A004]

[0811] Numa solução de 2-cloro-3-[(piridina-4-carbonil)-amino]-isonicotinamida [A006] (0,2 g, 0,723 mmol) em MeOH (20 mL) adicionou-se uma solução de carbonato de cézio (0,47 g, 1,44 mmol) em H₂O (2 mL). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. Removeu-se MeOH em pressão reduzida e se adicionou água (10 mL). Lentamente, adicionou-se ácido acético e o sólido resultante foi coletado, secado com um azeótropo de tolueno para produzir o composto título que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 3,43 min, MI 259 [M+H].

Síntese de 6-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona [A007]

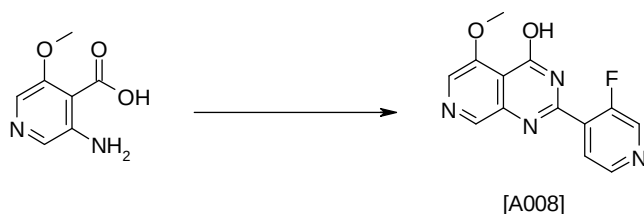


6-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona [A007]

[0812] Adicionou-se, gota a gota, uma solução de pentóxido de potássio (2,6 mL, 5,1 mmol, solução a 25% em tolueno) numa

solução de éster de etila do ácido 5-amino-2-cloro-isonicotínico (0,4 g, 2 mmol) e 4-ciano-piridina (0,25 g, 2,4 mmol) em THF anidro (5 mL) resfriada num banho de gelo. Permitiu-se que a reação aquecesse até temperatura ambiente e se deixou agitar em temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se água (9 mL) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 20 min. Depois, adicionou-se ácido acético (~1 mL) e se deixou a mistura agitar em temperatura ambiente e o precipitado amarelo resultante foi filtrado e o sólido lavado com água deionizada (2 x 3 mL), para dar o composto título (0,43 g, rendimento de 43%). Método de LCMS: 1, RT: 2,21 min, MI 259 [M+H].

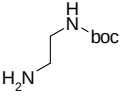
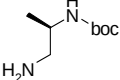
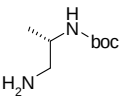
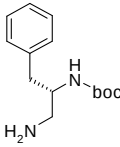
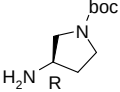
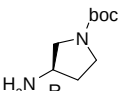
Síntese de 2-(3-flúor-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [A008]

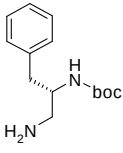
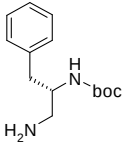
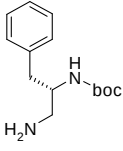
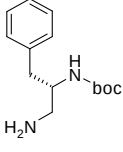
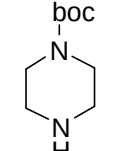
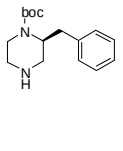
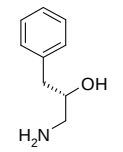


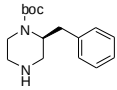
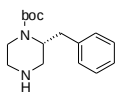
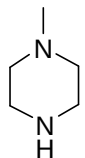
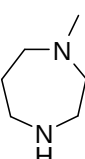
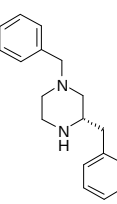
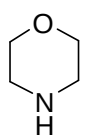
2-(3-flúor-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido [3,4-d] pirimidin-4-ol [A008]

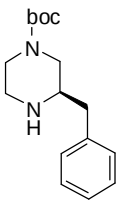
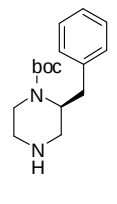
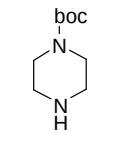
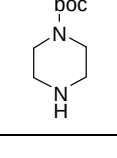
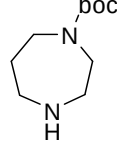
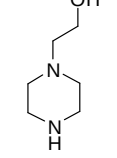
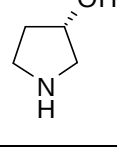
[0813] Numa solução agitada de 3-flúor-isonicotinonitrila (0,088 g, 0,71 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se NaOMe (0,008 g, 0,15 mmol). Após 1 hora adicionou-se ácido 3-amino-5-metoxi-isonicotínico (0,1 g, 0,54 mmol) e se aqueceu a mistura reagente a 85°C por 18 h. A solução tornou-se amarela. Permitiu-se que a mistura reagente resfriasse até temperatura ambiente e o sólido branco foi coletado por filtração e lavado com MeOH para produzir o composto título (0,07g, rendimento de 43%). Método de LCMS: 1, RT: 1,19 min, MI 271,24 [M+H].

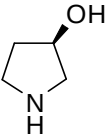
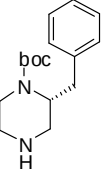
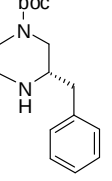
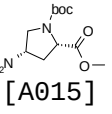
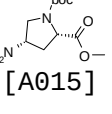
Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no esquema [A1]:

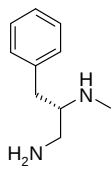
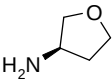
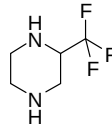
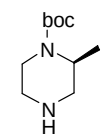
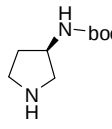
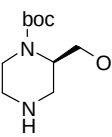
Ex.	Precursor	Método	Amine [F-003]	Análise		Name
				LCMS	NMR	
3	[A001]	A		Método 1: RT: 2,2 min, MI: 267 [M+H]		N-(2-amino etil)-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
4	[A001]	A		Método 1: RT: 2,45 min, MI: 281 [M+H]		N-[(2R)-2- aminopropil]-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
5	[A001]	A		Método 1: RT: 2.52 min, MI: 281 [M+H]		N-[(2S)-2- aminopropil]-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
6	[A001]	B		Método 1: RT: 2.51 min, MI: 357 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO); 9,15ppm (1H, d), 8,70ppm (2H, d), 8,62ppm (2H, d), 8,20ppm (1H, d), 8,12ppm (2H, d), 7,35- 7,26ppm (5H, m), 3,86ppm, (1H, d), 3,35ppm (2H, m), 2,27ppm (2H, m)	N-[(2S)-2- amino-3- fenilpropil]-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
7	[A001]	B		Método 1: RT: 0,88 min, MI: 293 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 9,18 (1H, s), 8,94-8,90 (1H, m), 8,76 (2H, dd), 8,65 (1H, d), 8,35 (2H, dd), 4,94-4,85 (1H, m), 3,87-3,74 (3H, m), 3,19-3,07 (2H, m), 2,30-2,18 (2H, m), 2,02-1,92 (2H, m)	(3R)-N-[2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]pirrolidin- 3-amina
8	[A004]	B		Método 1: RT: 0,5 min, MI: 311 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 9,47 (1H, brd), 9,15 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 4,92 (1H, br s), 3,46 (1H, dd), 3,34-3,22 (2H, m), 2,30-2,20 (1H, m), 2,18-2,08 (1H, m)	(3R)-N-[2-(3- flúor-piridin- 4- il)pirido[3,4- d] pirimidin-4- il]pirrolidin- 3-amina

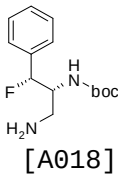
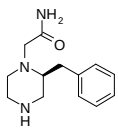
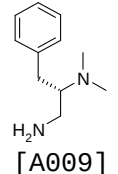
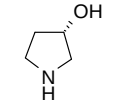
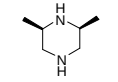
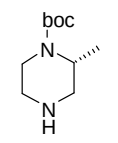
9	[A003]	B		Método 1: RT: 2.92 min, MI, 387 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO); 8,72 (1H, s), 8,68 (2H, d), 8,28 (1H, s), 8,00 (2H, d), 7,39-7,30 (5H, m), 4,00 (3H, s), 3,96- 3,91 (1H, m), 3,59 (2H, br s), 3,00 (1H, dd), 2,79 (1H, dd)	N-[(2S)-2- amino-3- phenilpropil]- 5-methoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
10	[A004]	B		Método 1: RT: 2,95 min, MI 375 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 9,12 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,28- 7,19 (5H, m), 3,81 (1H, dd), 3,66-3,49 (2H, m), 2,90 (1H, dd), 2,80 (1H, dd)	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-2-(3- flúor piridin- 4- il)pirido[3,4- d] pirimidin-4- amina
11	[A005]	B		Método 1: RT: 2,98 min, MI: 392 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 8,70 (2H, d), 8,40 (1H, d), 8,36 (1H, br s), 7,98 (2H, d), 7,43-7,32 (5H, m), 3,97 (1H, d), 3,69-3,54 (2H, m), 3,06 (1H, dd), 2,84 (1H, dd)	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8- cloro-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
12	[A007]	A		Método 1: RT: 6,51 min , MI: 391 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,06 (1H, s), 8,69 (2H, dd), 7,98 (2H, dd), 7,87 (1H, s), 7,42-7,27 (5H, m), 4,54 (1H, dd), 4,37 (1H, d), 3,58-3,48 (1H, m), 3,04-2,93 (3H, m), 2,85-2,59 (3H, m)	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-6- cloro-2- (piridin-4-il) pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
13	[A007]	A		Método 1: RT: 4,35 min, MI: 327 [M+H]	(300MHz, 1H, d6-dmsO) 9,20 (1H, s), 8,79 (2H, d), 8,35 (2H, d), 8,13 (1H, s), 6,61 (1H, s), 4,15 (4H, br s), 3,33 (4H, br s)	1-[6-cloro-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazina
14	[A007]	A		Método 1: RT: 2,91 min, MI: 443,9 [M+H]	(300MHz, 1H, d6-dmsO) 9,06 (1H, s), 8,69 (2H, dd), 7,98 (2H, dd), 7,87 (1H, s), 7,41-7,29 (5H, m), 4,54 (1H, dd), 4,37 (1H, d), 3,53 (1H, dt), 3,03-2,93 (3H, m), 2,85-2,57 (3H, m)	(3S)-3-benzil- 1-[6-cloro-2- (piridin-4-il) pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazina
15	[A001]	A		Método 1: RT: 4.30 min , MI: 358 [M+H]	(300MHz, 1H, d4-MeOH) 8,55 (d, 1H), 8,22 (dd, 2H), 8,03 (dd, 1H), 7,76 (m, 5H), 4,28 (m, 1H), 4,09 (1H, dd), 3,58 (1H, dd), 2,96 (1H, dd), 2,88 (1H, dd)	(2S)-1-fenil-3- {[2-(piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]amino}propan -2-ol

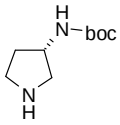
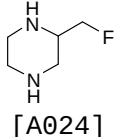
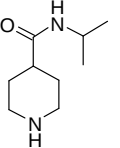
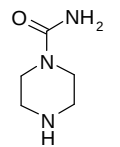
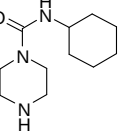
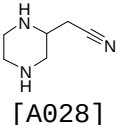
16	[A001]	A		Método 1: RT: 2,44 min, MI: 383 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,34 (s, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,76 (m, 2H)	(3S)-3-benzil-1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
17	[A001]	A		Método 1: RT: 2,45 min, MI: 383 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,34 (s, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,76 (m, 2H)	(3R)-3-benzil-1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
18	[A001]	A		Método 1: RT: 3,99 min, MI: 307 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,26 (1H, s), 8,75 (2H, dd), 8,58 (1H, d), 8,31 (2H, dd), 7,91 (1H, d), 3,98-3,96 (4H, m), 2,55-2,52 (4H, m), 2,25 (3H, s)	1-metil-4-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
19	[A001]	A		Método 1: RT: 4,00 min, MI: 321 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,19 (1H, s), 8,75 (2H, dd), 8,52 (1H, d), 8,29 (2H, dd), 7,98 (1H, d), 4,13-4,06 (4H, m), 2,85-2,83 (2H, m), 2,55-2,51 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,10-2,03 (2H, m)	1-metil-4-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,4-diazepano
20	[A001]	A		Método 1: RT: 4,29 min, MI: 473 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,31 (s, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,02 (m, 5H), 5,02 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,90 (td, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,35 (m, 2H)	(2S)-2,4-dibenzil-1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
21	[A001]	A		Método 1: RT: 2,86 min, MI: 294 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,28 (1H, s), 8,76 (2H, d), 8,59 (1H, d), 8,33 (2H, d), 7,97 (1H, d), 4,02-3,99 (4H, t), 3,83-3,80 (4H, t)	4-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]morfolina

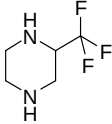
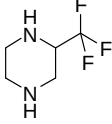
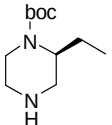
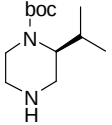
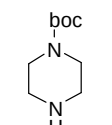
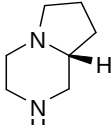
29	[A001]	A		Método 1: RT: 2,12 min, MI: 383,18 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,27 (s, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,11 (m, 5H), 5,05 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,83 (dt, 1H), 3,23 (m, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,01 (dt, 1H).	(2R)-2-benzil-1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
30	[A003]	B		Método 1: RT: 2,71 min, MI: 413,17 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8,77 (s, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,22 (t, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,83 (t, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,62 (dd, 1H).	(3S)-3-benzil-1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il] piperazina
31	[A003]	B		Método 1: RT: 1,261 min , MI: 323,07 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8,86 (1H, t), 8,78 - 8,76 (2H, m), 8,36 (1H, s), 8,32-8,30 (2H, m), 4,08 (3H, s), 3,75 (4H, m), 3,03 (4H, m)	1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
32	[A005]	B		Método 1: RT: 1,39 min , MI: 327 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8,79 (d, 2H), 8,32-8,37 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 3,94 (brs, 4H), 2,95 (brs, 4H).	1-[8-cloro-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
33	[A001]	A		Método 1: RT: 3,92 min , MI: 307 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,21 (1H, s), 8,77 - 8,75 (2H, m), 8,54 (1H, d), 8,32 - 8,30 (2H, m), 8,00 (1H, d), 4,14 - 4,07 (4H, m), 3,15 - 3,12 (2H, m), 2,85 - 2,81 (2H, m), 2,04 - 1,97 (2H, m).	1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,4-diazepano
34	[A001]	A		Método 1: RT: 4,04 min, MI: 337 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,27 (1H, s), 8,78 - 8,76 (2H, m), 8,60 (1H, d), 8,34 - 8,32 (2H, m), 7,94 (1H, d), 4,50 (1H, br m), 4,00 (4H, br m), 3,60 - 3,54 (2H, m), 2,67 (4H, br m), 2,49 - 2,46 (2H, m).	2-{4-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}etan-1-ol
35	[A001]	A		Método 1: RT: 2,35 min, MI: 294 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,19 (1H, s), 8,77 - 8,74 (2H, m), 8,56 (1H, d), 8,34 - 8,32 (2H, m), 8,17 (1H, br m), 5,18 (1H, d), 4,49 (1H,	(3S)-1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol

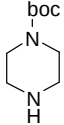
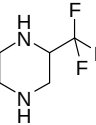
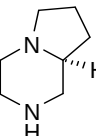
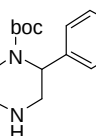
					br m), 4,08 (3H, br m), 3,88 (1H, br d), 2,05 (2H, br m).	
36	[A001]	A		Método 1: RT: 2,39 min, MI: 294 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,19 (1H, s), 8,77 - 8,74 (2H, m), 8,56 (1H, d), 8,34 - 8,32 (2H, m), 8,17 (1H, br m), 5,18 (1H, d), 4,49 (1H, br m), 4,08 (3H, br m), 3,88 (1H, br d), 2,05 (2H, br m).	(3R)-1-[2-(piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]pirrolidin- 3-ol
37	[A003]	B		Método 1: RT: 2,74 min, MI: 413,17 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8,79 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 3,21 (t, 1H), 3,17 (d, 2H), 3,00 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,82 (t, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,61 (dd, 1H).	(3R)-3-benzil- 1-[5-metoxi-2- (piridin-4- il)pirido [3,4- d]pirimidin-4- il] piperazina
38	[A001]	A		Método 1: RT: 2,06 min, MI: 383,17 [M+H]	(1H, 500MHz, CDCl ₃) 9,29 (s, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,09 (m, 5H), 5,04 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,83 (t, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,22 (d, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,02 (t, 1H).	(2S)-2-benzil- 1-[2-(piridin- 4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il] piperazina
39	[A001]	A		Método 1: RT: 1,04 min, MI: 351,25 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH): 9,20 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,48 (dd, 2H), 8,08 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,21 (m, 1H).	(2S,4S)-4-[[2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]amino}pirrol idina-2- carboxilato de metila
40	[A001]	A		Método 1: RT: 0,52 min, MI: 463 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH): 9,21 (s, 1H), 8,71 (ss, 2H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (dd, 2H), 8,09 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).	(2S,4S)-4- [(2S,4S)-4-[[2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il] amino}pirrolidi na-2- amido]pirrolidi na-2- carboxilato de metila

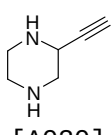
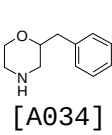
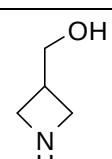
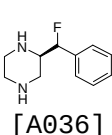
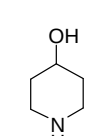
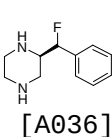
41	[A003]	A		Método 1: RT: 5,14 min, MI: 401 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8,77 (s, 1H), 8,72 - 8,70 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,12 - 8,10 (2H, m), 7,33 - 7,23 (5H, m), 4,12 (3H, s), 3,86 - 3,78 (1H, m), 3,62 - 3,53 (1H, m), 3,18 - 3,11 (1H, m), 2,98 - 292 (1H, m), 2,71 - 2,64 (1H, m), 2,45 (3H, s).	[(2S)-1-{[5- metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]amino}-3- fenil-propan-2- il](metil)amina
42	[A001]	A		Método 1: RT: 3,0 min, MI: 294 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,21 (1H, s), 8,81 - 8,77 (3H, m), 8,67 (1H, d), 8,37 - 8,33 (3H, m), 6,57 (2H, s), 5,00 - 4,90 (1H, m), 4,14 - 4,09 (1H, m), 4,01 - 3,94 (1H, m), 3,86 - 3,79 (2H, m), 2,42 - 2,33 (1H, m), 2,20 - 2,09 (1H, m).	N-[(3R)-oxolan- 3-il]-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
43	[A003]	B		Método 1: RT: 3,41 min, MI: 391,13 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,01 (s, 1H), 8,76 (d, 2H), 8,31 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,62 (br m, 1H), 3,33 - 3,12 (m, 3H), 3,00 (t, 1H).	1-[5-metoxi-2- (piridin-4-il) pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-3-(trifluór metil)piperazin a
44	[A003]	B		3jdf138qc, 96%, 337,23, 1,37min, + [M+H] LC- MS17QC	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,31 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (t, 1H), 1,14 (d, 3H).	(3S)-1-[5- metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-3-metil piperazina
45	[A003]	B		Método 1: RT: 1,52 min, MI: 323 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8,80 (1H, s), 8,78 - 8,75 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,32 - 8,30 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,94 (2H, br s), 3,82 (1H, br s), 3,72 (1H, br s), 2,15 (1H, br s), 1,10 (1H, br s).	(3R)-1-[5- metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il] pirrolidin- 3-amina
46	[A003]	B		Método 1: RT: 1,32 min, MI: 353,2 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO): 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 4,87 (bs, 1H), 4,28 (dd, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,82 (m, 3H).	[(2R)-4-[5- metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazin-2- il]metanol

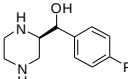
47	[A003]	B	 [A018]	Método 1: RT: 2,79 min, MI: 405,22 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃): 8,90 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 5,43 (dd, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,53 (m, 2H).	N-[(2R,3R)-2-amino-3-fluoro-3-phenylpropyl]-5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
48	[A003]	B	 [A018]	Método 1: RT: 3,76 min, MI: 470,24 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃): 8,94 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 4,04 (d, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,66 (dt, 1H), 2,53 (dd, 1H).	2-[(2S)-2-benzil-4-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]acetamida
49	[A003]	A	 [A009]	Método 1: RT: 5,71 min, MI: 415 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH) 8,63 (1H, s), 8,58 - 8,56 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,06 - 8,04 (2H, m), 7,31 - 7,19 (5H, m), 4,06 (3H, m), 3,98 - 3,91 (1H, m), 3,71 - 3,63 (1H, m), 3,59 - 3,47 (1H, m), 3,20 - 3,14 (1H, m), 2,67 - 2,60 (7H, m).	[(2S)-1-{[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]amino}-3-fenil-propan-2-il]dimetilamina
50	[A003]	B	 [A018]	Método 1: RT: 3,69 min, MI: 324,19 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 8,92 (1H, s), 8,74 - 8,72 (2H, m), 8,36 - 8,34 (2H, m), 8,16 (1H, m), 4,62 (1H, br s), 4,26 - 4,16 (1H, m), 4,07 (3H, m), 3,82 - 3,75 (1H, m), 3,63 (1H, d), 2,12 - 2,20 (1H, m), 1,22 - 1,21 (2H, m).	(3S)-1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol
51	[A003]	B	 [A018]	Método 1: RT: 0,63 min, MI: 351 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃): 8,97 (s, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,31 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,16 (m, 6H).	1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-3,5-cis-dimetilpiperazina
52	[A003]	B	 [A018]	Método 1: RT: 4,03 min, MI: 337,37 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃): 8,98 (s, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,32 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,19 (m,	(3R)-1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-

					2H), 3.05 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.15 (d, 3H).	il]-3-metil piperazina
53	[A003]	B			(1H, 300 MHz, d ₆ -DMSO) 8,78 – 8,73 (3H, m), 8,30 – 8,28 (3H, m), 4,05 (3H, s), 3,92 (4H, m), 3,36 (3H, m)	(3S)-1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-amina
54	[A003]	B	 [A024]	Método 1: RT: 1.48 min, MI: 355.15 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,02 (1H, s), 8,80 – 8,78 (2H, m), 8,35 – 8,33 (2H, m), 8,22 (1H, m), 4,59 – 4,57 (1H, m), 4,44 – 4,41 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,22 – 4,16 (1H, m), 4,10 (3H, s), 3,25 – 3,20 (1H, m), 3,12 – 3,03 (1H, m).	3-(flúor metil)-1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
55	[A001]	A		Método 1: RT: 4,22 min, MI: 377,43 [M+H]	(1H, 300MHz, d ₆ -dmsO) 9,25 (1H, s), 8,75 (2H, dd), 8,58 (1H, d), 8,31 (2H, dd), 7,89 (1H, d), 7,74 (1H, d), 4,58 (2H, d), 3,86-3,79 (1H, m), 3,33 (3H, m), 1,94-1,78 (4H, m), 1,03 (6H, d).	N-(propan-2-il)-1-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperidina-4-carboxamida
56	[A001]	A		Método 1: RT: 2.42 min, MI: 336.18 [M+H]	(1H, 300MHz, d ₆ -dmsO) 9.27 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.60 (1H, d), 8.33 (2H, dd), 7.98 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.02-3.99 (4H, m), 3.60-3.56 (4H, m).	4-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxamida
57	[A001]	A		Método 1: RT: 4,8 min, MI: 418,47 [M+H]	(1H, 300MHz, d ₆ -dmsO) 9,25 (1H, s), 8,76 (2H, d), 8,58 (1H, d), 8,31 (2H, d), 7,96 (1H, d), 6,27 (1H, d), 4,00 (4H, m), 3,57 (4H, m), 3,47-3,38 (1H, m), 1,77-1,66 (4H, m), 1,56 (1H, d, br), 1,25-1,04 (5H, m).	N-ciclo-hexil-4-[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il] piperazina-1-carboxamida
58	[A003]	B	 [A028]	Método 1: RT: 0,64 min, MI: 362,18 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,03 (1H, s), 8,81 – 7,79 (2H, m), 8,36 – 8,34 (1H, m), 8,24 (1H, s), 4,38 – 4,34 (1H, m), 4,16 – 4,12 (4H, m), 3,42 – 3,33 (1H, m), 3,28 – 3,19 (2H, m), 3,09 – 3,02 (2H, m), 2,60 – 2,58 (2H, m).	2-{4-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]piperazin-2-il}acetonitrila

59	[A001]	A		Método 1: RT: 3,3 min, MI: 361 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,31 (1H, s), 8,80 - 8,78 (2H, m), 8,63 (1H, d), 8,32 - 8,30 (2H, m), 7,97 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,78 - 3,56 (3H, m), 3,18 - 3,06 (2H, m), 2,96 - 2,90 (2H, m).	1-[2-(piridin- 4-il)pirido [3,4- d]pirimidin-4- il]-3-(trifluór metil)piperazin a
60	[A005]	B		Método 1: RT: 4,43 min, MI: 395 [M+H]		1-[8-cloro-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-3-(trifluór metil) piperazina
61	[A001]	A		Método 1: RT: 1,30 min, MI: 321 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,33 (s, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 4,55-4,66 (m, 1H), 3,73 (t, 1H), 3,28-3,47 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).	(3S)-3-etil-1- [2-(piridin-4- il)pirido[3,4- d] pirimidin-4- il]piperazina
62	[A001]	A		Método 1: RT: 1,76 min, MI: 335 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.21-9.25 (m, 1H), 8.71-8.77 (m, 2H), 8,54-8,60 (m, 1H), 8,22-8,29 (m, 2H), 7,82-7,89 (m, 1H), 4,44-4,62 (m, 2H), 3,31-3,44 (m, 2H), 3,01-3,15 (m, 2H), 2,90 (t, 1H), 2,73 (brs, 1H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,00 (d, 6H).	(3S)-3-(propan- 2-il)-1-[2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d] pirimidin-4- il]piperazina
63	[A008]	B		Método 1: RT: 2,19 min, MI: 341,14 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH) 8,89 (1H, s), 8,61 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,20 (1H, dd), 4,16 (3H, s), 3,94 (4H, m), 3,36 (4H, m).	1-[2-(3-fluór piridin-4-il)- 5-metoxi pirido[3,4-d] pirimidin-4- il]piperazina
64	[A001]	A		Método 1: RT: 0,66 min, MI: 333 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,27 (1H, s), 8,78 - 8,76 (2H, m), 8,59 (1H, d), 8,33 - 8,31 (2H, m), 7,94 (1H, d), 4,67 (2H, dd), 3,47 - 3,39 (1H, m), 3,18 - 3,10 (2H, m), 3,08 - 3,04 (1H, m), 2,41 - 2,33 (1H, m), 2,21 - 2,09 (2H, m), 1,94 - 1,83	4-{4-[(8aR)- octaidro pirrol[1,2- a]piperazin-2- il]pirido[3,4- d]pirimidin-2- il}piridina

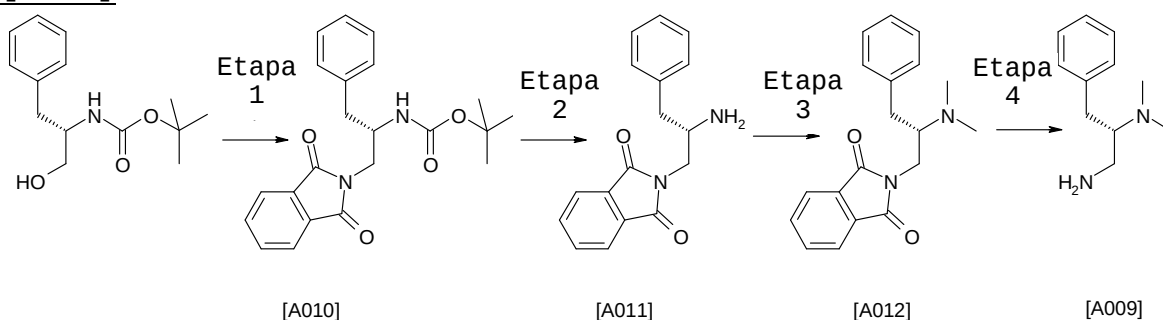
					(1H, m), 1,80 - 1,65 (2H, m), 1,48 - 1,35 (1H, m).	
65	[A004]	B		Método 1: RT: 1,89 min, MI: 311,15 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,28 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 4,06 (4H, m), 3,22 (4H, m), 2,97 (1H, s, br).	1-[2-(3-flúor piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazina
66	[A004]	B		Método 1: RT: 4,02 min, MI: 379,15 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,27 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,64 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 4,53 (1H, dd), 4,21 (1H, d), 3,75 (1H, m), 3,66 (1H, td), 3,51 (1H, dd), 3,15 (1H, d), 3,03 (1H, d), 2,88 (1H, t).	1-[2-(3-flúor piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-3-(triflúor metil) piperazina
67	[A001]	A		Método 1: RT: 4,32 min, MI: 333,18 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,27 (1H, s), 8,78 - 8,76 (2H, m), 8,59 (1H, d), 8,33 - 8,31 (2H, m), 7,94 (1H, d), 4,64 (1H, dd), 3,46 (1H, br t), 3,20 - 3,03 (3H, m), 2,41 (1H, br m), 2,18 (2H, br m), 1,94 - 1,04 (1H, br m), 1,78 - 1,68 (2H, br m), 1,49 - 1,36 (1H, m).	4-{4-[(3aS)- octaidro-1H- pirrol[3,2- c]piridin-5-il] pirido[3,4- d]pirimidin-2- il}piridina
68	[A005]	B		Método 1: RT: 3,05 min, MI: 417 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 7,79 (d, 2H), 7,53 (brs, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,57-6,67 (m, 5H), 3,83 (dd, 1H), 3,04 (t, 1H), 2,82-2,93 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,14 (dd, 1H).	(3S)-3-benzil- 1-[8-cloro-2- (piridin-4-il) pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazina
69	[A001]	A		Método 1: RT: 2,32 min, MI: 369 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9,23 (s, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 3H), 4,51 (dd, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 1H).	3-fenil-1-[2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazina
70	[A003]	B		Método 1: RT: 2,47 min, MI:	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9,00 (1H, s), 8,76 (2H, d), 8,33 (2H, d), 8,20	4-[5-metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4-

				324,18 [M+H]	(1H, s), 4,08 (3H, s), 3,89 (4H, t), 3,77 (4H, t).	d]pirimidin-4-il]morfolina
71	[A001]	A	 [A030]	Método 1: RT: 2,72 min, MI: 317,26 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH) 9,24 (1H, s), 8,69 (2H, dd), 8,54 (1H, d), 8,42 (2H, dd), 7,97 (1H, dd), 4,20 (1H, dd), 4,07-3,92 (4H, m), 3,36-3,29 (1H, m), 3,00-2,94 (1H, m), 2,80 (1H, d), 2,65 (1H, s, br).	3-etinil-1-[2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazina
72	[A003]	B	 [A034]	Método 1: RT: 5,36 min, MI: 414,22 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8,82 (1H, s), 8,71 (2H, dd), 8,27 (1H, s), 8,10 (2H, dd), 7,34-7,28 (5H, m), 4,27 (1H, d), 4,04 (1H, d), 3,95-3,91 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,81-3,73 (1H, m), 3,59-3,52 (1H, m), 3,38-3,33 (1H, m), 3,04-2,96 (1H, dd), 2,91-2,75 (2H, m).	2-benzil-4-[5- metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il] morfolina
73	[A005]	B		Método 1: RT: 3,33 min , MI: 330 [M+H]		{1-[8-cloro-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]azetidin-3- il} metanol
74	[A003]	B	 [A036]	Método 1: RT: 1,88 min, MI: 431,18 [M+H]		(3R)-3-[flúor (fenil) metil]- 1-[5-metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il] piperazina
75	[A005]	B		Método 1: RT: 3,73 min , MI: 342 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8,78 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,21-4,27 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 2H), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H).	1-[8-cloro-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperidin-4- ol
76	[A003]	B	 [A036]	Método 1: RT: 2,08 min, MI: 431,14 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8,81 (1H, s), 8,71 (2H, d), 8,28 (1H, s), 8,10 (2H, d), 7,46-7,45 (5H, m), 5,51 (1H, dd), 4,41 (1H, d, br), 4,02 (1H, m, br), 3,98 (3H, s), 3,20 (2H, t, br), 3,08 (1H, d), 2,99 (1H, d),	(3R)-3- [flúor(fenil) metil]-1-[5- metoxi-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazina

					2,68 (1H, t).	
					(1H, 500MHz, d6-dmsO)	
					8,79 (0,25H, s), 8,77	
					(0,75H, s), 8,70 (2H,	
					dd), 8,27 (0,25H, s),	
					8,22 (0,75H, s), 8,11	
					(0,75H, d), 8,08	
					(0,25H, d), 7,99 (1H,	
					d, br), 7,43 (2H, t,	
					br), 7,23 (1,5H, t),	
					7,20 (0,5H, t), 5,65	
					(0,75H, d), 5,54	
					(0,25H, d), 4,54	
					(0,25H, t), 4,43	
					(0,75H, t), 3,99	
					(0,75H, s), 3,93	
					(2,25H, s), 3,22	
					(0,75H, t), 3,14	
					(0,25H, t), 3,94-2,92	
					(2H, m), 2,85 (1H, t),	
					2,74 (1H, m), 2,65 (1H,	
					t).	
77	[A003]	B	 [A043]	Método 1: RT: 2,08 min, MI: 447.08 [M+H] (mistura 3:1 de diastereoisômeros)	(4-flúor fenil)[(2R)-4- [5-metoxi-2- (piridin-4-il) pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]piperazin-2- il]metanol	

Síntese de (S)-N²,N²-dimetil-3-fenil-propano-1,2-diamina

[A009]



Síntese de terciobutil éster do ácido [(S)-1-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il metil)- 2-fenil-etil]- carbâmico [A010]

[0814] Uma mistura de Boc-L-fenil-alaninol (25 g, 99,5 mmol), trifenil-fosfina (31,3 g, 119,4 mmol), ftalimida (16,1 mg, 109,5 mmol) e THF (300 mL) foi esfriada até 0°C. Adicionou-se uma solução de azodicarboxilato de diisopropil (19,5 mL, 99,5 mmol) em THF (100 mL) durante 15 min. Permitiu-se que a solução de cor amarelo claro resultante retornasse até a temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente foi concentrada até aproximadamente 100 mL

depois dividida entre acetato de etila e água. Coletou-se por filtração o precipitado branco formado. A camada orgânica foi lavada com água (1 x), depois com salmoura (1 x), secada (MgSO_4) e evaporada para produzir o composto título como um segundo sólido branco e este material foi usado em reações posteriores, sem qualquer análise.

Síntese de terciobutil éster do ácido ((S)-1-amino-metil-2-fenil-etil)-carbâmico [A011]

[0815] Agitou-se em temperatura ambiente uma mistura de terciobutil éster do ácido ((S)-1-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il-metil)-2-fenil-etil)-carbâmico [A010] (2 g, 5,25 mmol), HCl 4M em dioxano (5 mL, 20 mmol) e metanol (50 mL). A mistura reagente foi carregada em sequência num cartucho SCX-2 acondicionado em metanol. O cartucho foi lavado com metanol e depois eluído com amônia 2N em metanol (2CV). Análise por LCMS mostrou que o material-alvo predominou na lavagem de metanol, mas também parcialmente na eluição com NH_3 . As frações coletadas foram deixadas em repouso por 3 dias. Após este tempo, cristais como agulhas começaram a se formar na fração de metanol. Os cristais foram coletados por filtração e secados num forno a vácuo para produzir o composto título [A011] (400 mg): NMR: (^1H , 300MHz, d_6 -DMSO) 8,08 (2H, br s), 7,04 (4H, s), 7,35-7,29 (4H, m), 7,26-7,17 (1H, m), 3,83-3,66 (2H, m), 3,61 (1H, dd), 3,06 (1H, dd), 2,86 (1H, dd); método de LCMS: 1, RT: 2,50 min, MI 281 [M+H].

Síntese de 2-((S)-2-dimetilamino-3-fenil-propil)-isoindol-1,3-diona [A012]

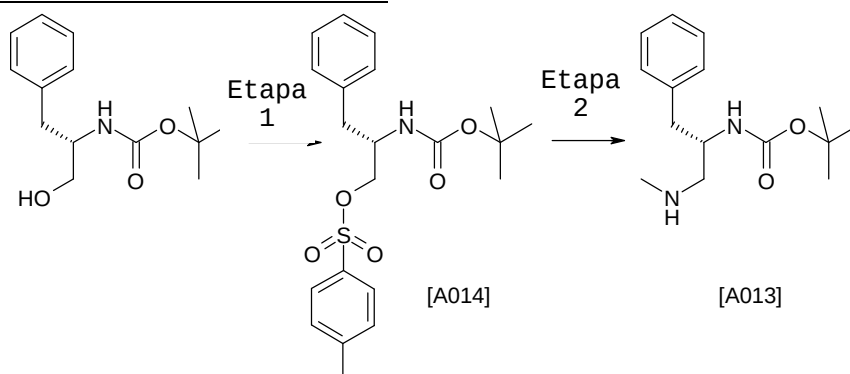
[0816] Aqueceu-se a 100°C por 2 horas uma mistura de 2-((S)-2-amino-3-fenil-propil)-isoindol-1,3-diona [A011] (200

mg, 0,71 mmol), formaldeído (2 mL, xs) e ácido fórmico (2 mL, xs). A mistura reagente foi concentrada a vácuo, depois dividida entre K_2CO_3 2M e DCM. A camada orgânica foi lavada com água e depois com salmoura, passada através de um separador de fases e evaporada para produzir o composto título [A012] (200 mg) que foi usado sem purificação adicional. Método de LCMS: 1, RT: 2,42 min, MI 309 [M+H].

Síntese de (S)-N²,N²-dimetil-3-fenil-propano-1,2-diamina [A009]

[0817] Agitou-se em temperatura ambiente por 20 horas uma solução de 2-((S)-2-dimetilamino-3-fenil-propil)-isoindol-1,3-diona [A012] (350 mg), hidrazina monoidratada (66,1 μ L, 1,36 mmol) e metanol (50 mL). Removeu-se a vácuo o solvente para produzir um sólido branco. Este foi dividido entre ácido cítrico a 10% e isopropanol. A camada aquosa foi filtrada, alcalinizada com NaOH 2M, extraída em isopropanol, lavada com salmoura, passada através de um separador de fases e evaporada para produzir o composto título [A009] (93 mg): método de LCMS: 1, RT: 0,53 min, MI 179 [M+H].

Síntese de t-butil éster do ácido ((S)-1-metilamino-metil-2-fenil-etil)-carbâmico [A013]



Síntese de éster tolueno-4-ácido sulfônico(S)-terciobutoxi-carbonilamino-3-fenil-propila [A014]

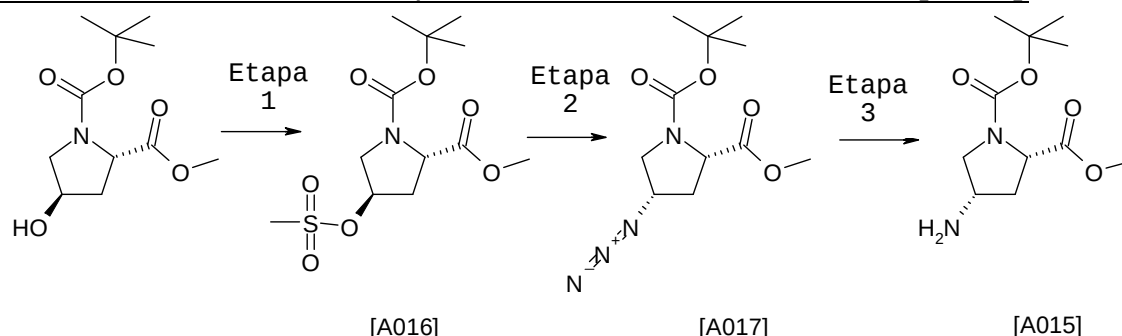
[0818] A 0°C, adicionou-se trietilamina (0,83 mL, 5,968 mmol) numa solução de Boc-L-fenil-alaninol (0,5 g, 1,989 mmol) em DCM (10 mL). A mistura reagente foi agitada nessa temperatura por 5 minutos. Adicionou-se, gota a gota, cloreto de p-tolueno-sulfonila (2,188 mmol, 0,42 g) como uma solução em DCM (5 mL) e se aqueceu, lentamente, a mistura reagente até temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura reagente foi diluída com DCM (20 mL) e lavada com água. Separaram-se as camadas e a camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro. O DCM foi separado até secar em pressão reduzida para propiciar o composto título [A014] como um óleo transparente (0,8 g). Não se executou nenhuma purificação adicional e o produto bruto foi usado imediatamente na etapa seguinte.

Síntese de t-butil éster do ácido ((S)-1-metilamino-metil-2-fenil-etil)-carbâmico [A013]

[0819] Dissolveu-se o éster tolueno-4-ácido sulfônico(S)-terciobutoxi-carbonilamino-3-fenil-propila [A014] (0,80 g, 1,973 mmol) em THF (10 mL) e se adicionou, em uma só porção, metilamina (2N em THF, 10 mL). Agitou-se a mistura reagente a 60°C de um dia para outro. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com salmoura. As camadas foram separadas e o acetato de etila secado em sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente em pressão reduzida para propiciar o composto título [A013] como um óleo transparente. Não se executou nenhuma purificação adicional neste estágio. O produto bruto foi usado diretamente em reações subsequentes sem purificação adicional.

[0820] Síntese de terciobutil éster do ácido (2S,4S)-4-

amino-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carboxílico [A015]



Síntese de 1-terciobutil-2-metil éster do ácido (2S,4R)-4-metano-sulfoniloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico [A016]

[0821] Dissolveu-se éster de metila de N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina (12,28 mmol, 3 g) em DCM (30 mL) e se adicionou trietilamina (13,45 mmol, 1,87 mL). A reação foi resfriada até 0°C e se adicionou, gota a gota, cloreto de metano-sulfonila (24,46 mmol, 1,89 mL) durante 5 minutos. Agitou-se a mistura reagente nessa temperatura por 45 minutos de depois se aqueceu em temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se salmoura e as camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (1 x), secadas com MgSO₄, filtradas e evaporadas para produzir o composto título como um óleo transparente (3,95 g). NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 5,22 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,41 (d, 9H).

Etapa 2: Síntese de 1-terciobutil-2-metil éster do ácido (2S,4S)-4-azido-pirrolidina-1,2-dicarboxílico [A017]

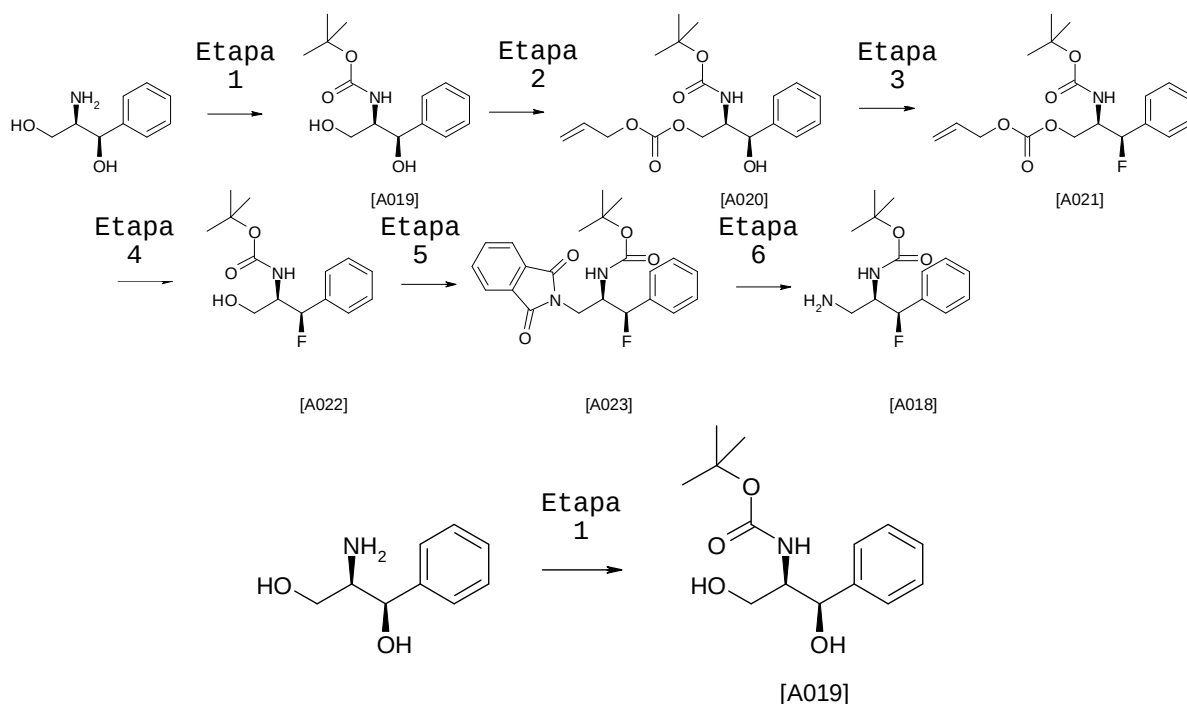
[0822] Dissolveu-se 1-terciobutil-2-metil éster do ácido (2S,4R)-4-metano-sulfoniloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico [A016] (12,28 mmol, 3,95 g) em DMF anidro (20 mL) e se adicionou, em uma porção, azida de sódio (61,14 mmol, 3,97

g). Aqueceu-se a reação a 80°C por 3 horas. Após resfriamento a mistura foi temperada com água e extraída com acetato de etila (3 x). Os orgânicos foram lavados com salmoura, secados com MgSO_4 , filtrados e evaporados até um óleo incolor, purificados por cromatografia de coluna de vaporização rápida usando 0 a 40% de EtOAc/ciclo-hexano para produzir o composto título [A017] (2,24g): NMR (^1H , 300MHz, CDCl_3): 4,36 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (dt, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,43 (d, 9H).

Síntese de terciobutil éster do ácido (2S,4S)-4-amino-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carboxílico [A015]

[0823] Adicionou-se água (5 mL) numa solução agitada de 1-terciobutil-2-metil éster do ácido (2S,4S)-4-azido-pirrolidina-1,2-dicarboxílico [A017] (4,44 mmol, 1,2 g) e trifenil-fosfina (9,32 mmol, 2,45 g), em tolueno (40 mL) e se aqueceu a reação a 60°C de um dia para outro. Após resfriamento, adicionou-se água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi alcalinizada com NaOH 2M e extraída duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram combinados, secados com MgSO_4 anidro, filtrados e concentrados a vácuo para dar o composto título (200 mg). NMR (^1H , 300MHz, CDCl_3): 4,20 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,43 (d, 9H).

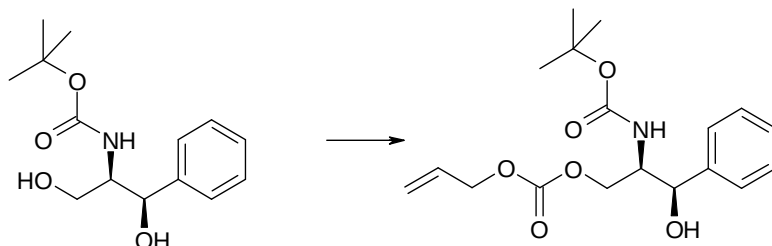
Síntese de terciobutil éster do ácido ((1R,2R)-1-aminometil-2-flúor-2-fenil-etil)-carbâmico [A018]



Síntese de terciobutil éster do ácido ((1R,2R)-2-hidroxi-1-hidroxi-2-fenil-etil)-carbâmico [A019]

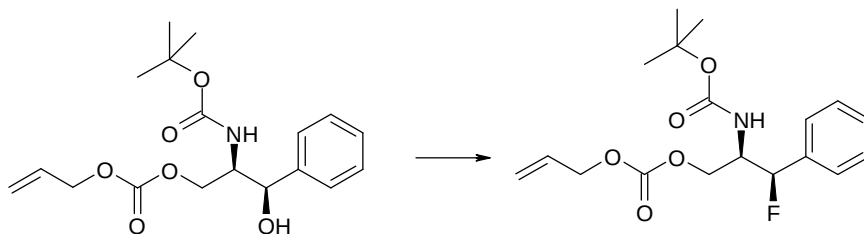
[0824] Dissolveu-se (1R,2R)-(-)-2-amino-1-fenil-propano-1,3-diol (5,98 mmol, 1,0 g) em metanol (10 mL) e se resfriou até 0°C. Adicionou-se uma solução de dicarbonato de diterciobutila em metanol (4 mL) e a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida eluindo com 0 a 70% de EtOAc/ciclohexano para produzir o composto título [A019] (1,20 g). NMR (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,29 (m, 5H), 5,19 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); método de LCMS: 1, RT: 4,35 min, MI: nenhum traço.

Síntese de terciobutil éster do ácido ((1R,2R)-2-hidroxi-1-hidroxi-2-fenil-etil)-carbâmico [A020]



[0825] Adicionou-se, gota a gota, cloroformato de alila (11,222 mmol, 1,35 g) numa solução agitada de terciobutil éster do ácido ((1R,2R)-2-hidroxi-1-hidroximetil-2-fenyl-etil)-carbâmico [A019] (1,20 g, 4,48 mmol) e piridina (15,711 mmol, 1,27 mL) em DCM (50 mL) a 0°C. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente e se agitou por uma hora. Adicionou-se água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida usando 0 a 100% de EtOAc/ciclo-hexano para produzir o composto título [A020] (0,93 g). NMR (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,28 (m, 5H), 5,91 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,09 (bs, 1H), 1,33 (s, 9H); LCMS: LC-MS17QC, 94%, 352+ [M+H], 5,17 min.

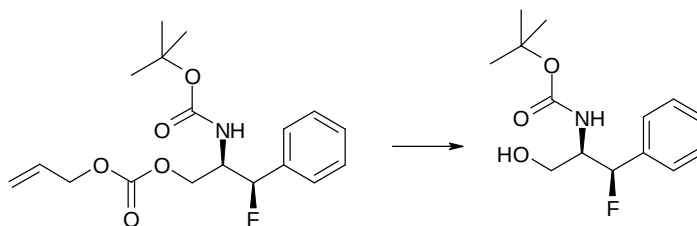
Síntese de alil-(2R,3R)-2-terciobutoxi-carbonilamino-3-fenil-3-(tetraidro-piran-2-iloxi)-propil éster de ácido carbônico [A021]



[0826] Adicionou-se, gota a gota, uma solução de

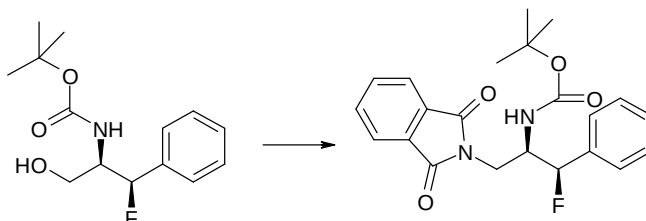
terciobutil éter do ácido ((1R,2R)-2-hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-carbâmico [A020] (1,42 mmol, 0,50 g) e DIPEA (4,87 mmol, 0,865 mL) em DCM (20 mL) numa solução de trifluoreto de (dietilamino)enxofre (DAST) (4,97 mmol, 0,610 mL) a -78°C em nitrogênio. A reação foi lentamente aquecida até temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Adicionou-se água, depois se extraiu duas vezes com DCM. Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secados com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados a vácuo para produzir o composto título [A021] que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. Método de LCMS: 1, RT: 3,27 min, não se observou MI.

Síntese de terciobutil éster do ácido ((1R,2R)-2-flúor-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-carbâmico [A022]



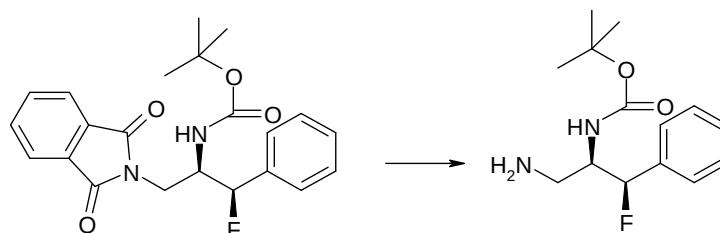
[0827] Numa solução de alil-(2R,3R)-2-terciobutoxi-carbonilamino-3-flúor-3-fenil-propil éster de ácido carbônico [A021] (2,0 mmol, 0,71 g) em THF anidro (15 mL) em nitrogênio, adicionou-se tetraquis(trifenil-fosfina)paládio(0) (0,08 mmol, 0,093 g) e morfolina (3,014 mmol, 0,26 mL). Agitou-se a reação em temperatura ambiente por 1 hora em atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se salmoura e a mistura foi extraída duas vezes com acetate de etila. Os orgânicos foram combinados, secados com MgSO₄, filtrados e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida usando 0 a 10% de MeOH/DCM para produzir o composto título [A022] (0,19 g). NMR

(^1H , 300MHz, CDCl_3): 7,32 (m, 5H), 5,68 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).
Síntese de terciobutil éster do ácido [(1R,2R)-1-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il metil)-2-flúor-2-fenil-etil]-carbâmico [A023]



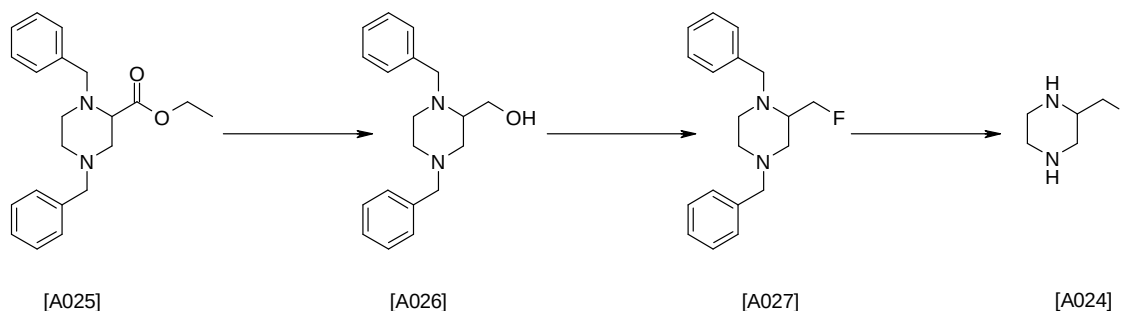
[0828] Resfriou-se a 0°C uma solução de terciobutil éster do ácido ((1R,2R)-2-flúor-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-carbâmico [A022] (0,705 mmol, 0,19 g), trifenil-fosfina (0,988 mmol, 0,259 g) e ftalimida (0,988 mmol, 0,145 g) e se adicionou, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) (0,988 mmol, 0,193 mL). Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente e se agitou por 1 hora. Removeu-se o solvente a vácuo e se dissolveu o resíduo em DCM. Adicionou-se NaOH 2M (solução aquosa) e as camadas foram separadas usando um separador de fases. A camada orgânica foi concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida usando 0 a 30% de EtOAc/ciclo-hexano para produzir o composto título [A023] (0,28g): 1LCMS1; 98%, 399,15+ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 5,45min. NMR (^1H , 300MHz, CDCl_3): 7,80 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,06 (d, 1h), 4,47 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 1,20 (s, 9H).

Síntese de terciobutil éster do ácido ((1R,2R)-1-aminometil-2-flúor-2-fenil-etil)-carbâmico [A018]



[0829] Dissolveu-se terciobutil éster do ácido [(1R,2R)-1-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il metil)-2-flúor-2-fenil-etil]-carbâmico [A023] (0,705 mmol, 0,28 g) em metanol (5mL) e se adicionou hidrazina monoidratada (0,916 mmol, 0,045 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e depois a 60°C de um dia para outro. Após resfriamento, removeu-se o solvente a vácuo e se dissolveu o resíduo em DCM. Adicionou-se NaOH 2M (solução aquosa) e a mistura foi extraída duas vezes. Os orgânicos foram combinados, secados com MgSO₄ anidro, filtrados e concentrados a vácuo. O produto foi purificado usando um cartucho SCX-2, aplicando o material bruto como uma solução em DCM e lavando com metanol e DCM. Depois, lavou-se o material para fora do cartucho SCX-2 lavando com amônia (2N em metanol) e as lavagens com amônia foram concentradas a vácuo para produzir o composto título [A018] (0,12 g). NMR (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,34 (m, 5H), 5,62 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntese de 2-flúor-metil-piperazina [A024]



Síntese de (1,4-dibenzil-piperazin-2-il)-metanol [A026]

[0830] Adicionou-se, gota a gota, uma solução de etil éster do ácido 1,4-dibenzil-piperazina-2-carboxílico [A025] (3,7 g, 10,9 mmol) em THF (10 mL) numa suspensão de LiAlH_4 (2,24 g, 59 mmol) em THF (20 mL) a 0°C. A reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada de um dia para outro. A solução foi diluída com éter, resfriada até 0°C e temperada com água (2,25 mL) e NaOH 2M (4,5 mL) e água (4,5 mL). Agitou-se a suspensão por 15 min e se adicionou MgSO_4 anidro e se agitou por mais 15 min. Filtrou-se (em celite) o sólido branco e se removeu a vácuo o solvente. O produto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida usando 0 a 100% de EtOAc/ciclo-hexano para dar o composto título [A026] (3,03g, rendimento de 94%). Método de LCMS: 1, RT: 2,16 min, MI 297,23 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, CDCl_3): 3,43 (m, 3H), 2,63 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 3,61 (d, 1H), 4,04 (dd, 2H), 7,31 (m, 10H).

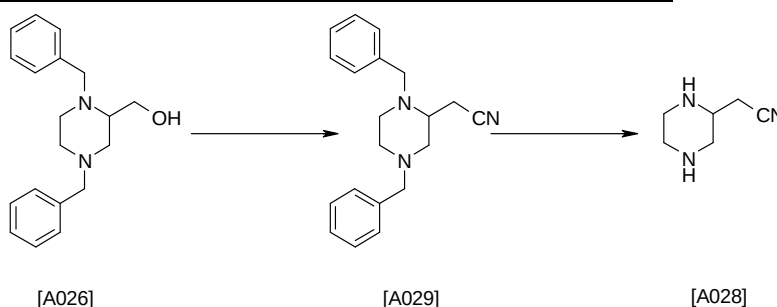
Síntese de 1,4-dibenzil-2-flúor-metil-piperazina [A027]

[0831] Adicionou-se, gota a gota, (1,4-dibenzil-piperazin-2-il)-metanol [A026] (1,09 g, 3,6 mmol) em DCM (5 mL) numa solução agitada de DAST (0,9 mL, 7,35 mmol) em DCM (10 mL) a 0°C. A reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada de um dia para outro. Adicionou-se NaOH aquoso 2M (10 mL) e as camadas foram separadas por separador de fases. Removeu-se a vácuo o solvente e o produto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida usando 0 a 30% de EtOAc/ciclo-hexano para dar o composto título [A027] (0,42 g, rendimento de 38%). Método de LCMS: 1; RT: 5,88 min; MI 299.38 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, CDCl_3): 2,28 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 4,11 (d, 1H), 4,53 (ddd, 1H), 4,68 (ddd, 1H), 7,25 (m, 10H).

Síntese de 2-flúor-metil-piperazina [A024]

[0832] Dissolveu-se 1,4-dibenzil-2-flúor-metil-piperazina [A027] (0,32 g, 1,07 mmol) em DCE (10 mL) e se adicionou cloroformato de 1-cloroetila (0,35 mL, 3,21 mmol). Aqueceu-se a reação em refluxo de um dia para outro. Após resfriamento removeu-se a vácuo o solvente e o dicarbamato intermediário foi purificado por cromatografia de vaporização rápida eluindo com 0 a 50% de EtOAc/ciclo-hexano. Dissolveu-se o resíduo em metanol (10 mL) e se em refluxo por 1 hora. Removeu-se a vácuo o solvente para dar o composto título [A024] que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação.

Síntese de piperazin-2-il-acetonitrila [A028]



Síntese de (1,4-dibenzil-piperzain-2-il)-acetonitrila [A029]

[0833] Adicionou-se, gota a gota, uma solução de (1,4-dibenzil-piperazin-2-il)-metanol [A026] (1 g, 3,37 mmol) em DCM (10 mL) numa solução de cloreto de tionila (0,32 mL, 4,4 mmol) em DCM (5 mL) e se agitou a reação em temperatura ambiente de um dia para outro. Removeu-se a vácuo o solvente e se adicionou água. A camada aquosa foi extraída com éter e depois alcalinizada com Na_2CO_3 saturado. Esta foi extraída duas vezes com DCM, secada com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo e usada bruta na etapa seguinte sem qualquer purificação.

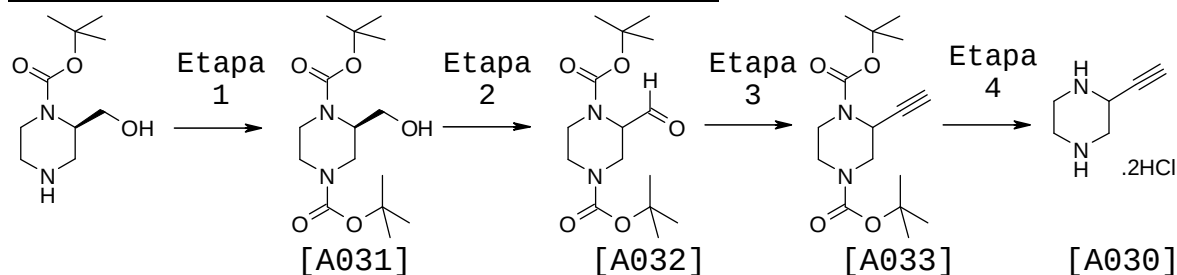
[0834] Numa solução em refluxo de KCN (0,244 g, 3,7 mmol)

em água (10 mL) adicionou-se, gota a gota, dibenzil-2-cloro-metil-piperazina (0,91 g, 2,9 mmol) em etanol (10 mL). Aqueceu-se em refluxo a reação por 3 horas. Após resfriamento, removeu-se a vácuo o solvente e o resíduo foi absorvido em DCM, lavado com água, secado com MgSO_4 , filtrado e concentrado a vácuo. Purificou-se o produto por cromatografia de vaporização rápida usando 0 a 40% de EtOAc/ciclo-hexano, para dar o composto título [A029] (0,52 g, rendimento de 59%). Método de LCMS: 1, RT: 2,87 min, MI 306,26 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, CDCl_3): 2,43 (m, 3H), 2,58 (m, 4H), 2,87 (dd, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,80 (d, 1H), 7,28 (m, 10H).

Piperazin-2-il-acetonitrila [A028]

[0835] Dissolveu-se (1,4-dibenzil-piperazin-2-il)-acetonitrila [A029] (0,52 g, 1,7 mmol) em DCM (10 mL) e se adicionou cloroformato de 1-cloroetila (0,55 mL, 5,1 mmol). Aqueceu-se a reação em refluxo por 2 dias. Após resfriamento removeu-se a vácuo o solvente e o dicarbamato intermediário foi purificado por cromatografia de vaporização rápida eluindo com 0 a 40% de EtOAc/ciclo-hexano. O resíduo foi dissolvido em metanol (10 mL) e aquecido em refluxo por uma hora. O solvente foi removido a vácuo para dar produto puro. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 3,16 (m, 3H), 3,03 (t, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 10,06 (m, 2H).

Síntese de 2-etinil-piperazina [A030]



Síntese de terciobutil éster do ácido (R)-2-hidroxiometil-piperazina-1,4-dicarboxílico [A031]

[0836] Numa solução agitada de (R)-1-Boc-2-Hidroxiometil-piperazina (1 g, 4,62 mmol) e Na_2CO_3 (990 mg, 9,25 mmol) numa mistura de dioxano (8 mL) e água (2 mL) a 0°C adicionou-se dicarbonato de diterciobutila e se aqueceu a mistura reagente até temperatura ambiente. Após 18 horas todos os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo resultante foi dividido entre DCM e água. A fase de DCM foi passada através de um cartucho de separação de fases e evaporada para prover um sólido branco. A purificação por cromatografia de coluna (0-50% de EtOAc:ciclo-hexano) deu o composto título [A031] como um sólido branco (1,26 g, 86%). NMR- ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3): 4,17 (2H, s, br), 3,93 (1H, s, br), 3,84 (1H, d, br), 3,59 (2H, s, br), 2,95 (3H, s, br), 1,46 (18H, s).

Síntese de terciobutil éter do ácido 2-formil-piperazina-1,4-dicarboxílico [A032]

[0837] Resfriou-se uma solução de cloreto de oxalila (165 μL , 1,90 mmol) em DCM (5 mL) até -78°C. Adicionou-se, gota a gota, DMSO (270 μL , 3,79 mmol) e a mistura reagente foi agitada por 15 min. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de diterciobutil éster do ácido (R)-2-Hidroxiometil-piperazine-1,4-dicarboxílico [A031] (500 mg, 0,58 mmol) em DCM (1 mL) e se agitou a mistura reagente por 1 hora. Adicionou-se trietilamina (1,1 mL, 7,90 mmol) e se aqueceu a mistura reagente até temperatura ambiente. Adicionou-se NaHCO_3 saturado, separaram-se as camadas e a fase orgânica foi separada e evaporada para dar o composto título [A032] como um pó branco (480 mg, 97%). NMR de ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3): 9,58 (1H, s), 4,63-4,45 (2H, m, br), 3,95-3,79 (2H, m, br),

3,15-3,11 (2H, m, br), 2,88 (1H, d, br), 1,44 (18H, s).

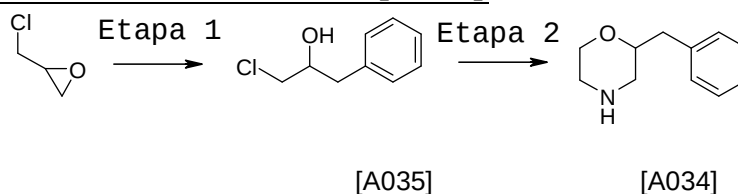
Síntese de diterciobutil éster do ácido 2-etinil-piperazina-1,4-dicarboxílico [A033]

[0838] Numa solução agitada de diterciobutil éster do ácido 2-formil-piperazina-1,4-dicarboxílico [A032] (480 mg, 0,530 mmol) e K_2CO_3 (425 mg, 3,06 mmol) em MeOH (20 mL) adicionou-se (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetila (350 mg, 1,83 mmol). Após 18 horas, removeu-se a vácuo o solvente e se dividiu o resíduo resultante (DCM:água). A fase orgânica foi separada e concentrada para prover o composto título [A033] como um sólido branco (430mg, 91%). NMR de ^1H (^1H , 300MHz, $CDCl_3$): 4,88 (1H, s, br), 4,25-4,01 (2H, m, br), 3,80 (1H, d, br), 3,18 (1H, t, br), 3,02-2,74 (2H, m), 2,23 (1H, d), 1,47 (18H, s).

Síntese de 2-etinil-piperazina [A030]

[0839] Agitou-se diterciobutil éster do ácido 2-etinil-piperazina-1,4-dicarboxílico [A033] (430 mg, 1,39 mmol) em HCl 4N/dioxano (1 mL) por 4 horas. Um sólido amarelo claro (226 mg, 89%) foi coletado por filtração e lavado com Et_2O , depois secado num forno a vácuo a 40°C para produzir o composto título [A030]. NMR de ^1H (^1H , 300MHz, d_6 -DMSO): 4,57 (1H, dt), 4,04 (1H, d), 3,63 (1H, dd), 3,42-3,23 (5H, m).

Síntese de 2-benzil-morfolina [A034]



Síntese de 1-cloro-3-fenil-propan-2-ol [A035]

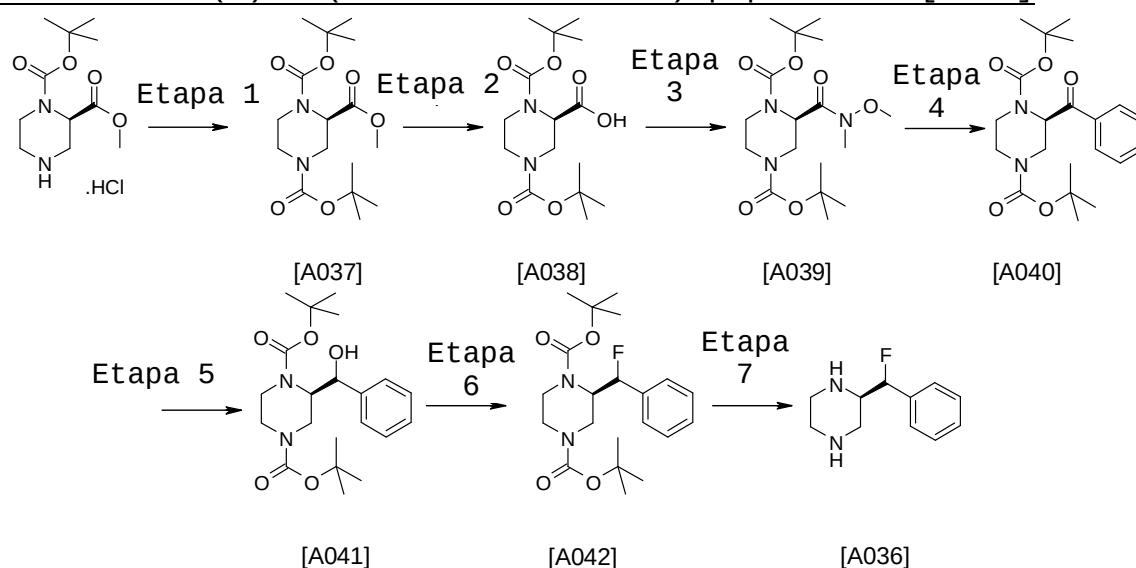
[0840] Numa solução agitada de brometo de fenil magnésio (3M em Et_2O , 4,4 mL, 13 mmol) em Et_2O (14 mL) a 0°C adicionou-se CuI (210 mg, 1,08 mmol). Depois, adicionou-se

epicloridrina (1 g, 10,8 mmol) em Et₂O (14 mL) e se aqueceu a mistura reagente até temperatura ambiente, e depois se agitou por 2 horas. Adicionou-se NH₄Cl saturado e a solução foi diluída com água e depois extraída com EtOAc (2 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados com MgSO₄ e concentrados. A purificação por cromatografia de coluna (0-20% de Et₂O:ciclo-hexano) proveu o composto título [A035] como um óleo incolor (1,66 g, 90%). NMR de ¹H (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,36-7,22 (5H, m), 4,11-4,01 (1H, m), 3,59 (1H, dd), 3,50 (1H, dd), 2,90 (2H, d), 2,18 (1H, d).

Síntese de 2-benzil-morfolina [A034]

[0841] Numa solução agitada de NaOH (1,63 g, 40,8 mmol) adicionou-se 1-cloro-3-fenil-propan-2-ol [A035] em MeOH (7 mL). Após 5 min, adicionou-se hidrogenossulfato de 2-amino-etano (3,84 g, 27,2 mmol) e se agitou a mistura reagente a 40°C por 2 horas. Depois, adicionaram-se NaOH (em pó, 1,63 g, 40,8 mmol) e PhMe (18 mL) e se aqueceu a reação a 65°C por 18 horas. Diluição com água (10 mL) foi seguida por extração com PhMe (2 x). Os orgânicos combinados foram lavados (com água e depois com salmoura), secados e concentrados. A purificação por cromatografia de coluna (0-10% MeOH:DCM) proveu o composto título como um óleo incolor (360 mg, 30%). NMR de ¹H (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,31-7,19 (5H, m), 3,86 (1H, dd), 3,70-3,54 (2H, m), 2,92-2,77 (4H, m), 2,67-2,55 (2H, m).

Síntese de (R)-2-(flúor-fenil-metil)-piperazina [A036]



Síntese de 1,4-diterciobutil-2-metil éster do ácido (R)-piperazina-1,2,4-tricarboxílico [A037]

[0842] Numa suspensão agitada de cloridrato do éster de metila do ácido (R)-1-N-Boc-piperazina-2-carboxílico (2 g, 7,12 mmol) e Na_2CO_3 (2,26 g, 21,4 mmol) em dioxano (16 mL) e água (4 mL) a 0°C , adicionou-se dicarbonato de diterciobutila (1,55 g, 7,12 mmol). Após 18 horas todos os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo resultante foi dividido entre DCM e água. A fase orgânica foi coletada e evaporada para dar um óleo incolor. A purificação por cromatografia de coluna (0-30% EtOAc: ciclo-hexano) deu co composto título [A037] como um pó branco (2,33 g, 95%). NMR de ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3): 5,30 (1H, s), 4,72 (1H, s, br), 4,54 (1H, t, br), 4,08-3,80 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,27-2,73 (3H, m), 1,44 (18H, s).

Síntese de 1,4-diterciobutil éster do ácido (R)-piperazina-1,2,4-tricarboxílico [A038]

[0843] 1,4-diterciobutil-2-metil éster do ácido (R)-piperazina-1,2,4-tricarboxílico [A037] (2,33 g, 6,77 mmol) e

KOH (1,14 g, 20,3 mmol) foram aquecidos em refluxo em EtOH (50 mL) por 18 horas. Após resfriamento até temperatura ambiente, os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de MeOH:DCM, 0,1% de TEA) para prover o composto título [A038] como uma espuma laranja clara (2,1 g, 94%). NMR de ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3): 4,66-4,50 (2H, m, br), 3,96-3,74 (2H, m, br), 3,47 (1H, s), 3,23 (1H, s, br), 2,85 (1H, s, br), 1,42 (18H, s).

Síntese de diterciobutil éster do ácido (R)-2-(metoxi-metil-carbamoil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A039]

[0844] Diterciobutil éster do ácido (R)-piperazina-1,2,4-tricarboxílico [A038] (2,10 g, 6,36 mmol), hexaflúor-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil urônio (2,9 g, 7,63 mmol), cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (750 mg, 7,63 mmol) e TEA (2,2 mL, 15,3 mmol) foram agitados em DMA por 18 horas. Depois, dividiu-se a mistura reagente entre EtOAc e NaOH (1M), e se extraiu novamente a fase aquosa com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados com MgSO_4 e concentrados. A purificação por cromatografia de coluna (0-50% de EtOAc:ciclo-hexano) deu o composto título [A039] como um óleo viscoso amarelo claro (2,15 g, 91%). NMR- ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3): 5,30 (1H, s), 4,86-4,71 (1H, m), 4,47-4,32 (1H, m), 4,06-3,75 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,18-2,85 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,42 (9H, s). Método de LCMS: 1, RT: 3,46 min, MI 374,26 [M+H].

Síntese de diterciobutil éster do ácido (R)-2-benzoil-piperazina-1,4-dicarboxílico [A040]

[0845] Numa solução agitada de (R)-2-(metoxi-metil-carbamoil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A039] (500 mg, 1,43

mmol) em THF a 0°C adicionou-se solução de cloreto de fenil magnésio (3,4 mL, 6,7 mmol, 2M em THF) e se aqueceu a mistura reagente até temperatura ambiente. Após agitação por 4 horas a solução foi temperada (NaOH 1N) e se removeram os solventes a vácuo. O resíduo foi dividido entre DCM e sal de Rochelle (aquoso a 10%) e a fase orgânica foi separada e a fase aquosa novamente extraída com DCM. Depois, os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄) e concentrados. A purificação por cromatografia de coluna (0-50% de EtOAc: ciclo-hexano) proveu o composto título [A040] como um sólido branco (416 mg, 80%). NMR-¹H (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,89 (2H, s, br), 7,57 (1H, s, br), 7,47 (2H, s, br), 5,53 (0,6H, s, br), 5,35 (0,4H, s, br), 4,53-4,38 (1H, m, br), 4,06 (0,6H, m, br), 3,87-3,80 (1,4H, m, br), 3,67-3,53 (1H, m, br), 3,41-3,29 (1H, m, br), 2,94-2,81 (1H, m, br), 1,55-1.12 (19H, m, br). Método de LCMS: 1, RT: 3,75 min, MI 391,32 [M+H].

Síntese de diterciobutil éster do ácido (R)-2-(hidroxi-fenil-metil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A041]

[0846] Numa suspensão agitada de diterciobutil éster do ácido (R)-2-benzoil-piperazina-1,4-dicarboxílico [A040] (220 mg, 0,553 mmol) em MeOH (4 mL) adicionou-se hidreto de sódio e boro (41 mg, 1,11 mmol). Após 2 horas, a mistura reagente foi dividida entre EtOAc e água, a fase orgânica foi separada e concentrada a vácuo para dar o composto título [A041] como um sólido cristalino branco (210 mg, 97%). NMR-¹H (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,43-7,26 (5H, m), 4.74 (1H, s, br), 4,31-3,65 (4H, m), 3,25-2,81 (3H, m), 1,55-1,46 (18H, m), 1,13 (1H, s, br). Método de LCMS: 1, RT: 3,86 min, MI 393,32 [M+H].

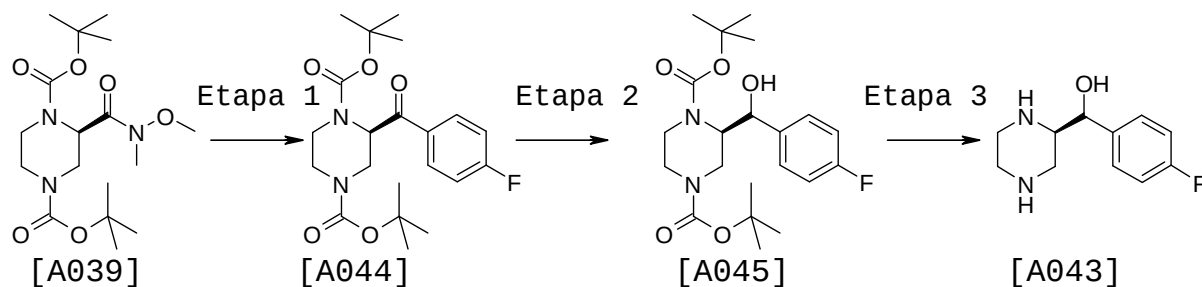
Síntese de diterciobutil éster do ácido (R)-2-(flúor-fenil-

metil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A042]

[0847] Numa solução agitada de diterciobutil éster do ácido (R)-2-(hidroxi-fenil-metil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A041] (210 mg, 0,535 mmol) em CHCl_3 (3 mL) a 0°C adicionou-se trifluoreto de (dietilamino)enxofre (330 μL , 2,68 mmol). Após 2 horas, a mistura reagente foi temperada com gelo, alcalinizada com NaHCO_3 (até pH 8), depois o produto foi extraído em DCM, que foi evaporado para dar um óleo incolor. A purificação por cromatografia de coluna (0-50% de EtOAc:ciclo-hexano) proveu o composto título [A042] como um sólido branco (85 mg, 40%). NMR- ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3): 7,34 (5H, m, br), 5,53 (1H, d, br), 4,38-3,84 (4H, m, br), 3,08-2,84 (3H, m, br), 1,49 (9H, s, br), 1,25 (9H, s, br). Método de LCMS: 1, RT: 3,68 min, MI 295,21 [M+H].

Síntese de (R)-2-(flúor-fenil-metil)-piperazina [A036]

[0848] Agitou-se diterciobutil éster do ácido (R)-2-(flúor-fenil-metil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A042] (85 mg, 0,215 mmol) em HCl 4N/dioxano (2 mL). Após 2 horas, a solução foi dissolvida em MeOH e carregada num cartucho SCX que foi lavado com MeOH seguido por NH_3 2N/MeOH. A evaporação proveu o composto título [A036] como uma goma amarela (35 mg, 83%). NMR- ^1H (^1H , 300MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 7,49-7,43 (5H, m), 5,25 (1H, d), 3,85 (1H, dd), 3,79-3,726 (1H, m), 3,20-3,14 (2H, m), 3,00-2,82 (3H, m).

Síntese de (4-flúor-fenil)-(R)-piperazin-2-il-metanol [A043]

Síntese de diterciobutil éster do ácido (R)-2-(4-flúor-benzoil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A044]

[0849] Numa solução agitada de diterciobutil éster do ácido (R)-2-(metoxi-metil-carbamoil) -piperazina-1,4-dicarboxílico [A043] (1,15 g, 3,08 mmol) em THF (24 mL) adicionou-se uma solução de brometo de 4-flúor-fenil magnésio (2,0M em Et₂O, 7,7 mL, 15,4 mmol) e se aqueceu a mistura reagente até temperatura ambiente. Após agitação por 4 horas, a reação foi temperada (NaOH 1N) e os solventes foram removidos a vácuo. O resíduo foi dividido entre DCM e sal de Rochelle (aquoso a 10%). A fase orgânica foi separada e se extraiu novamente a fase aquosa com DCM. A evaporação dos orgânicos combinados seguida por purificação por cromatografia de coluna (0-50% de EtOAc:ciclo-hexano) deu o composto título [A044] como um óleo amarelo claro (800 mg, 64%). NMR-¹H (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,94 (2H, s, br), 7,15 (2H, s, br), 5,47 (1H, m, br), 4,48-4,32 (1H, m, br), 4,07-4,03 (1H, m, br), 3,91-3,76 (1H, m, br), 3,61-3,51 (1H, m, br), 3,43-3,31 (1H, m, br), 3,18-3,24 (1H, m, br), 1,56-1,17 (18H, m, br). Método de LCMS: 1, RT: 3,79 min, MI 409,32 [M+H].

Síntese de diterciobutil éster do ácido (R)-2-[(4-flúor-fenil)-hidroximetil]-piperazina-1,4-dicarboxílico [A045]

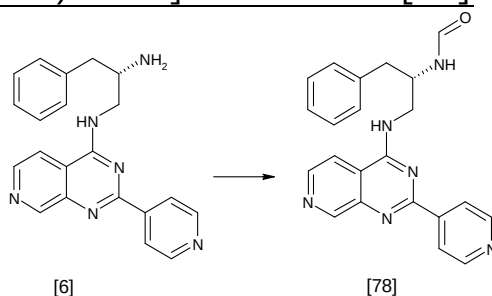
[0850] Numa solução agitada de diterciobutil éster do ácido (R)-2-(4-flúor-benzoil)-piperazina-1,4-dicarboxílico [A044] (520 mg, 1,28 mmol) em MeOH (8 mL) adicionou-se hidreto de sódio e boro a 0°C e se aqueceu a mistura reagente até temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura reagente foi dividida entre EtOAc e água, a fase orgânica foi separada e concentrada a vácuo para dar um óleo amarelo claro. A purificação por cromatografia de coluna (0-50% de

EtOAc:ciclo-hexano) proveu o composto título [A045] como um sólido cristalino branco (330 mg, 63%). NMR-¹H (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7,41-7,08 (5H, m), 4,74 (1H, m), 4,27-3,93 (3H, m), 3,64 (1H, m), 3,23-2,84 (1H, m), 1,45 (18H, m), 1,18 (1H, s, br).

Síntese de (4-flúor-fenil)-(R)-piperazin-2-il-metanol [A043]

[0851] Agitou-se diterciobutil éster do ácido (R)-2-[(4-flúor-fenil)-hidroximetil]-piperazina-1,4-dicarboxílico [A045] (330 mg, 0,808 mmol) em HCl 4N/dioxano (2 mL). Após 2 horas, a solução foi dissolvida em MeOH e carregada num cartucho SCX que foi lavado com MeOH seguido por NH₃ 2N/MeOH. A evaporação proveu o composto título [A043] como uma goma amarela que foi usada sem qualquer purificação (170 mg, 100%).

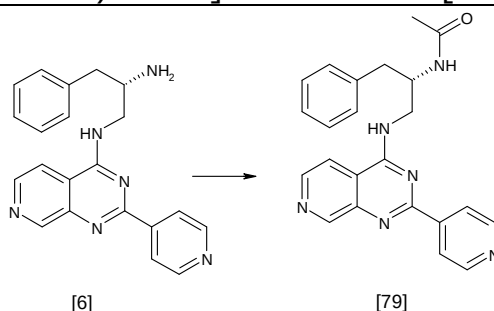
Síntese de N-[(S)-1-benzil-2-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-formamida [78]



[0852] Uma mistura de (S)-3-fenil-N¹-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-propano-1,2-diamina [6] (70 mg, 0,21 mmol) e formato de etila (1,5 mL, 18,6 mmol) foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 1 hora. A mistura reagente foi concentrada a vácuo, redissolvida em metanol, depois carregada num cartucho SCX-2 acondicionado em metanol (5 g). O cartucho foi lavado com metanol, depois eluído com NH₃ 2N em metanol. As lavagens com amônia foram evaporadas para produzir o composto título [78]. Método de LCMS: 1, RT:

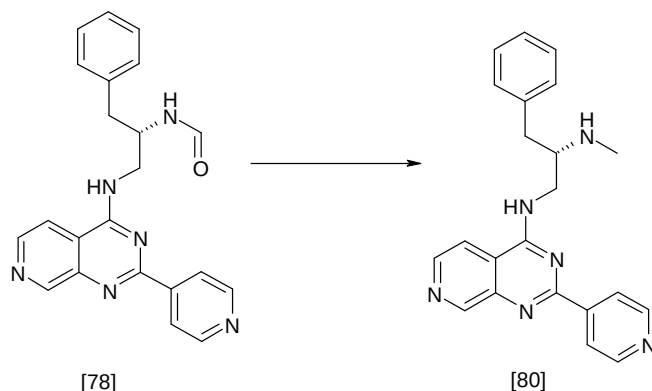
3,87 min, MI 385 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 9,17 (1H, s), 8,90-8,87 (1H, br t), 8,73 (2H, d), 8,63 (1H, d), 8,25 (2H, dd), 8,14 (1H, d), 8,04 (1H, br d), 7,97 (1H, br s), 7,32-7,20 (5H, m), 4,55-4,46 (1H, m), 3,98-3,90 (1H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, dd), 2,85-2,77 (1H, dd).

Síntese de N-[(S)-1-benzil-2-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-acetamida [79]



[0853] Numa solução agitada de (S)-3-fenil-N¹-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-yl)-propano-1,2-diamina [6] (70 mg, 0,21 mmol), DIPEA (73 μL , 0,42 mmol) e DCM anidro (5 mL) em temperatura ambiente adicionou-se anidrido acético (29 μL , 0,31 mmol). A mistura reagente foi concentrada a vácuo, depois redissolvida em metanol mais ácido fórmico (2 gotas) e carregada num cartucho SCX-2 acondicionado em metanol (5 g). O cartucho foi lavado com metanol, depois eluído com NH_3 2N em metanol. As lavagens com amônia foram evaporadas para produzir o composto título [79]. Método de LCMS: 1, RT: 3,92 min, MI 399 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 9,17 (1H, s), 8,85 (1H, br t), 8,72 (2H, dd), 8,63 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,30-7,17 (5H, m), 4,43-4,33 (1H, m), 4,01-3,92 (1H, m), 3,63-3,55 (1H, m), 2,90 (1H, dd), 2,80 (1H, dd), 1,70 (3H, s).

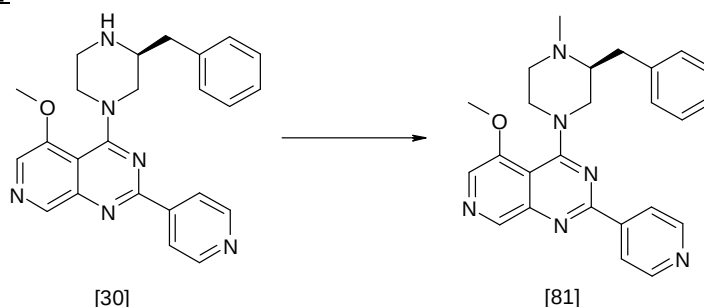
Síntese de metil[(2S)-1-fenil-3-{[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]amino}propan-2-il]amina [80]



[0854] Uma suspensão agitada de hidreto de lítio e alumínio (19 mg, 0,5 mmol) em THF anidro (2,5 mL) foi resfriada até 0°C. Adicionou-se N-[(S)-1-benzil-2-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino)-etil]-formamida [78] (40 mg, 0,1 mmol) em THF (2,5 mL) durante cinco minutos. A mistura reagente foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 18 h. Adicionou-se mais uma porção de hidreto de lítio e alumínio (30 mg, 0,79 mmol) na mistura reagente e a agitação continuou em temperatura ambiente por mais 18 horas. Este procedimento foi repetido numa segunda batelada de N-[(S)-1-benzil-2-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino)-etil]-formamida [78] (40 mg, 0,234 mmol) e a mistura reagente bruta combinada foi diluída com éter (20 mL), resfriada até 0°C, e temperada por adição, gota a gota, de água (aproximadamente 150 µL), NaOH (aproximadamente 300 µL de uma solução 2M) e novamente água (aproximadamente 300 µL). Adicionou-se MgSO₄ e a mistura foi filtrada e concentrada por evaporação rotatória. Purificou-se o resíduo bruto por HPLC preparativo (método A). As frações apropriadas foram combinadas, o solvente evaporado e o resíduo foi dissolvido em MeOD resultando em precipitação de uma impureza que foi removida por filtração para dar o composto título [80] (2,5 mg). Método de LCMS: 1, RT: 2,39 min, MI 371 [M+H]. NMR de ¹H

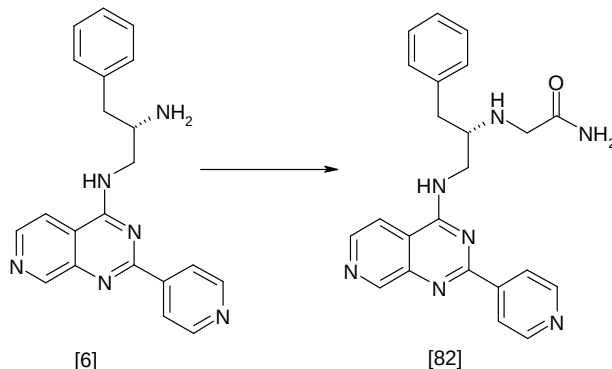
(^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 9,13 (1H, s), 8,64 – 8,62 (2H, m), 8,54 (1H, d), 8,21 – 8,19 (2H, m), 7,99 (1H, d), 7,32 – 7,21 (5H, m), 3,97 – 3,91 (1H, m), 3,78 – 3,71 (1H, m), 3,29 – 3,22 (1H, m), 3,05 – 2,99 (1H, m), 2,77 – 2,70 (1H, m).

Síntese de (2S)-2-benzil-4-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1-metil-piperazina; ácido fórmico [81]



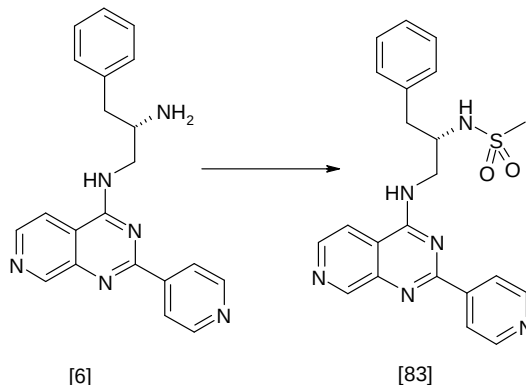
[0855] Preparou-se uma solução agitada de 4-((S)-3-benzil-piperazin-1-il)-5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d] pirimidina [30] em CH_2Cl_2 (2 mL). Adicionaram-se paraformaldeído (55 mg), ácido acético (6 mL, 0,121 mmol) e CNBH_3 (180 mg de MP- CNBH_3 com carregamento de 2 mmol/g, 0,360 mmol) e a reação foi mexida em temperatura ambiente de um dia para outro. A resina foi filtrada e o produto foi carregado num cartucho CSX, lavado com metanol e eluindo com amônia em metanol. A fração de amônia foi concentrada e o resíduo foi então purificado por LCMS preparativo. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [81]. Método de LCMS: 1, RT: 2,74 min, MI 427.22 $[\text{M}+\text{H}]$. NMR de ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3) 8,95 (s, 1H), 8,73 – 8,71 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 – 8,11 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,37 – 7,35 (m, 3H), 7,22 – 7,19 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,60 – 2,51 (m, 2H).

Síntese de 2-{[(2S)-1-fenil-3-{[2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]amino}propan-2-il] amino}acetamida [82]



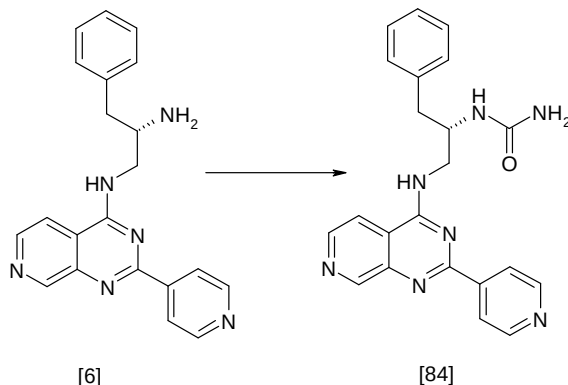
[0856] Uma mistura de N-[(2S)-2-amino-3-fenil propil]-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina [6] (100 mg, 0,28 mmol), 2-bromo-acetamida (38,5 mg, 0,28 mmol), e carbonato de potássio (77,5 mg, 0,56 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Adicionou-se uma outra porção de 2-bromo-acetamida (38,5 mg, 0,28 mmol) e se agitou a mistura reagente por mais 24 h. Removeu-se o solvente por evaporação rotatória e o resíduo foi dissolvido em metanol (2 mL), filtrado e depois purificado por HPLC preparativo (método B). As frações apropriadas foram combinadas, evaporadas, trituradas com éter dietílico e secadas num forno a vácuo para dar o composto título [82]. Método de LCMS: 1, RT: 4,49 min, MI 414 [M+H]. NMR de ^1H (^1H , 300MHz, d6-DMSO) 9,16 (1H, s), 9,00 (1H, br m), 8,72 – 8,70 (2H, m), 8,64 – 8,62 (1H, m), 8,23 – 8,21 (1H, m), 8,10 – 8,08 (2H, m), 7,32 – 7,26 (5H, m), 7,03 (1H, br s), 3,89 – 3,81 (1H, m), 3,53 – 3,45 (1H, m).

Síntese de N-(1-fenil-3-{[2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]amino}propan-2-il)metano-sulfonamida [83]



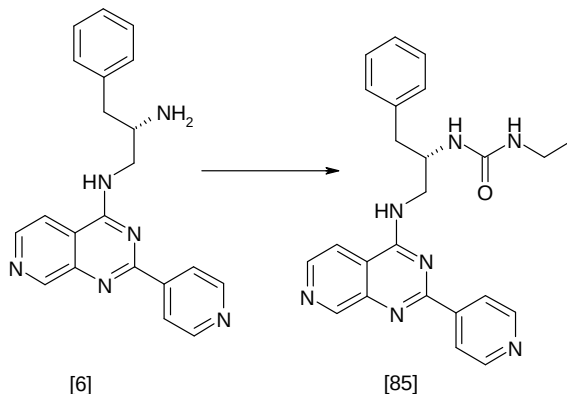
[0857] Numa solução de N-[(2S)-2-amino-3-fenil propil]-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina [6] (100 mg, 0,28 mmol) e DIPEA (98 mL, 0,56 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) em temperatura ambiente adicionou-se cloreto de metano sulfonila (22 mL, 0,28 mmol). A mistura reagente foi agitada em temperatura ambiente por 30 min, diluída com água e a fase orgânica foi separada, secada com MgSO₄ e purificada por cromatografia de coluna em sílica, eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-10% de metanol. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [83]. Método de LCMS: 1, RT: 4,04 min, MI 435 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 300MHz, d6-DMSO) 9,18 (1H, s), 8,92 (1H, br t), 8,73 – 8,71 (2H, m), 8,65 (1H, d), 8,22 – 8,20 (2H, m), 8,16 (1H, d), 7,39 (1H, br s), 7,33 – 7,31 (4H, m), 7,30 – 7,24 (1H, m), 3,93 – 3,88 (2H, m), 3,69 – 3,61 (1H, m), 2,99 – 2,92 (1H, m), 2,83 – 2,76 (1H, m), 2,35 (3H, s).

Síntese de (1-fenil-3-{[2-(piridin-4-il) pirido[3,4-d] pirimidin-4-il] amino} propan-2-il) ureia [84]



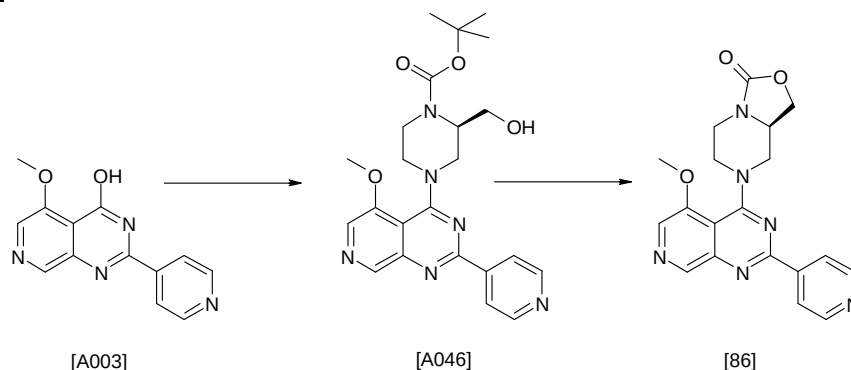
[0858] Uma mistura de N-[(2S)-2-amino-3-fenil propil]-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina [6] (100 mg, 0,28 mmol), cianato de potássio (227 mg, 2,8 mmol), e ácido acético (4 mL) em água (4 mL) foi agitada a 50°C por 3 horas. Adicionou-se mais uma porção de cianato de potássio (227 mg, 2,8 mmol) e se aqueceu a mistura reagente num tubo vedado no micro-ondas a 100°C por 30 min. A mistura reagente foi concentrada a vácuo e depois dividida entre acetato de etila e água. O material-alvo foi encontrado parcialmente precipitado na superfície interna do funil de separação. Este sólido foi coletado e combinado com a camada orgânica que foi evaporada até secura e depois dissolvido em DMSO/metanol (1 mL). O material-alvo começou precipitar. Adicionou-se água e o sólido foi coletado por filtração, depois secado no forno a vácuo para dar o composto título [84]. Método de LCMS: 1, RT: 4,54 min, MI 398 [M+H]. NMR de ^1H (^1H , 300MHz, d6-DMSO) 9,18 (1H, s), 8,99 (1H, br t), 8,74 – 8,72 (2H, m), 8,64 (1H, d), 8,28 – 8,25 (2H, m), 8,12 (1H, d), 7,32– 7,19 (5H, m), 6,05 (1H, d), 5,48 (2H, s), 4,29 – 4,23 (1H, m), 3,88 – 3,80 (1H, m), 3,69 – 3,60 (1H, m), 2,94 – 2,88 (1H, m), 2,83 – 2,76 (1H, m).

Síntese de 3-etil-1-(1-fenil-3-{[2-(piridin-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]amino}propan-2-il)ureia [85]



[0859] Uma solução de N-[(2S)-2-amino-3-fenil propil]-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina [6] (100 mg, 0,28 mmol) e isocianato de etila (19 mg, 0,27 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reagente foi concentrada por evaporação rotatória e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas, evaporadas e o resíduo foi triturado com éter dietílico, depois secado no forno a vácuo para dar o composto título [85]. Método de LCMS: 1, RT: 4,20 min, MI 428 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 300MHz, d6-DMSO) 9,17 (1H, s), 8,94 (1H, br t), 8,74 – 8,72 (2H, m), 8,64 (1H, d), 8,28 – 8,24 (2H, m), 8,13 (1H, d), 7,32– 7,20 (5H, m), 5,86 (1H, d), 5,79 (1H, t), 4,29 – 4,22 (1H, m), 3,90 – 3,83 (1H, m), 3,70 – 3,61 (1H, m), 2,94 – 2,77 (2H, m), 0,84 (3H, t).

Síntese de (3aR)-5-[5-metoxi-2-(piridin-4-il) pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-hexaidro-1H-[1,3]oxazol[3,4-a] piperazin-1-ona [86]



Síntese de terciobutil éster do ácido (R)-2-benzil-4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A046]

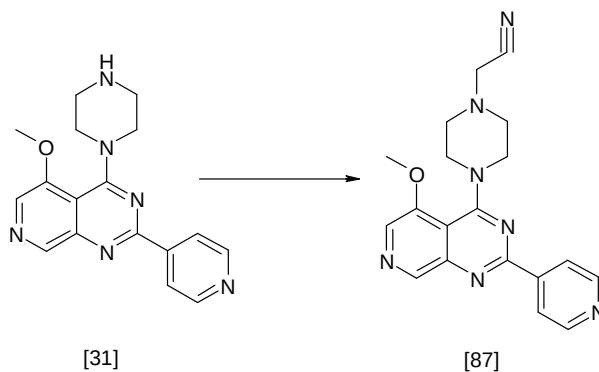
[0860] Numa solução de 2-piridin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol [A003] (0,2 g, 0,78 mmol) em DMA (93 mL), adicionaram-se, sucessivamente cloreto de 2,4,6-triisopropilbenzeno-sulfonila (0,26 g, 0,86 mmol), Et₃N (0,22 mL, 1,57 mmol) e DMAP (10 mg). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e se adicionou terciobutil éster do ácido (R)-2-hidroximetil-piperazina-1-carboxílico (0,2 g, 0,94 mmol). Agitou-se a reação de um dia para outro e se removeu o solvente em pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida usando 0 a 8% de MeOH/DCM para dar o composto título [A046] (0,14 g, rendimento de 39%). Método de LCMS: 1, RT: 4,41 min, MI 453,27 [M+H].

Síntese de (3aR)-5-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-hexaidro-1H-[1,3] oxazol[3,4-a] piperazin-1-ona [86]

[0861] Adicionou-se, gota a gota, uma solução de terciobutil éster do ácido (R)-2-benzil-4-(5-metoxi-2-

piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A046] (20 mg, 0,044 mmol) em CH_2Cl_2 numa solução agitada de DAST (11 mL, 0,088 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C . A mistura reagente foi aquecida até temperatura ambiente e agitada de um dia para outro. Adicionou-se NaHCO_3 aquoso, a fase orgânica foi separada, carregada num cartucho SCX, lavada com MeOH e eluída com amônia em metanol. O produto foi purificado por HPLC preparativo (método A). As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [86]. Método de LCMS: 1, RT: 2,95 min, MI 379 [M+H]. NMR de ^1H (^1H , 300MHz, CDCl_3): 9,03 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,97 (dd, 1H), 3,31 (td, 1H), 3,16 (td, 1H), 3,10 (dd, 1H).

Exemplo [87]. Síntese de 2-{4-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]piperazin-1-il}acetonitrila [87]



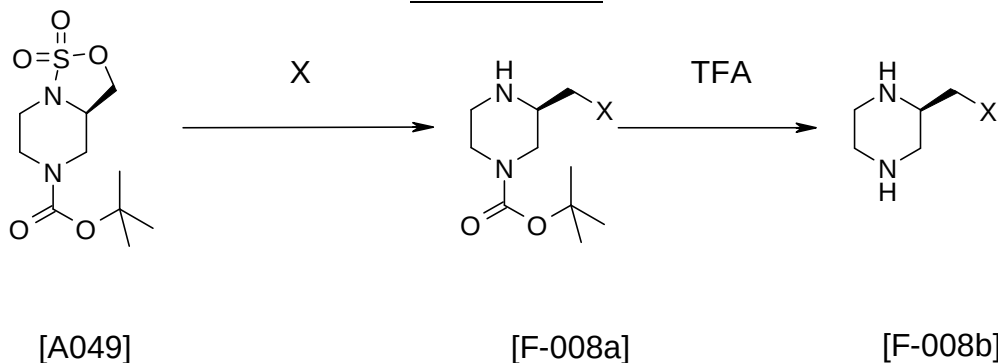
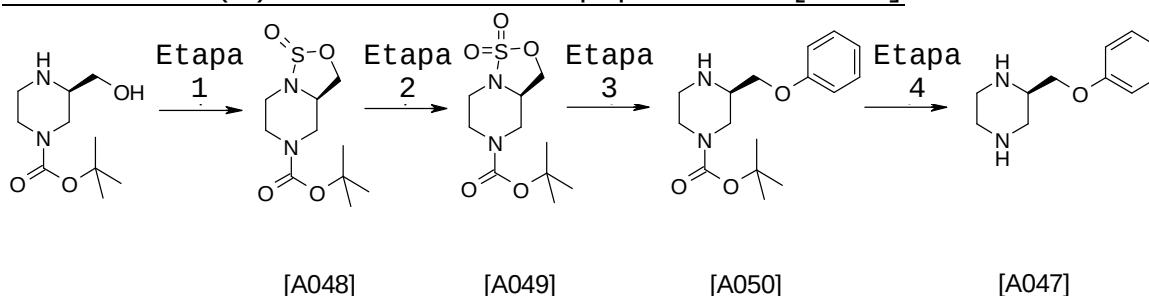
[0862] Numa mistura agitada de 1-[5-metoxi-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina [31] (90 mg, 0,28 mmol) e NEt_3 (78 mL, 0,56 mmol) em DMA (2 mL) adicionou-se cloro-acetonitrila (26 mL, 0,42 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente bruta foi diluída com água e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com

NaHCO₃ saturado (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL), secados com MgSO₄, filtrados e evaporados para dar um óleo marrom que foi purificado por troca iônica SXC-2 (1 g) para dar o composto título [87] como um sólido amarelo claro (0,085 g, rendimento de 90%). Método de LCMS; 1, RT: 4,90 min, MI 362 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 300MHz, CDCl₃): 9,02 (1H, s), 8,97 – 8,77 (2H, m), 8,36 – 8,34 (2H, m), 8,22 (s, 1H), 4,11 (3H, s), 3,81 (4H, br t), 3,65 (2H, s), 2,83 (4H, br t).

Síntese geral de derivados de piperazina substituída na posição 2 de fórmula geral [F-008b]

Esquema A2

[0863] Prepararam-se derivados de piperazina substituída na posição 2 de fórmula geral [F-008b] pela reação de terciobutil éster do ácido (R)-1,1-dioxo-tetraidro-2-oxa-1λ⁶-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico [A049] com um fenol na presença de uma base forte tal como hidreto de sódio ou cianeto de potássio num solvente aprótico polar tal como DMF para dar derivados de piperazina substituída na posição 2 de fórmula geral [F-008a]. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma purificação ou extração líquido-líquido por resina de liberação de prendedor de troca iônica ácida, seguido por purificação cromatográfica. Os derivados de N-Boc de fórmula geral [F-008a] foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel em fase normal ou HPLC preparativo em fase reversa para dar os derivados de piperazina substituída na posição 2 de fórmula geral [F-008b].

Esquema A2Síntese de (R)-2-fenoxi-metil-piperazina [A047]Síntese de terciobutil éster do ácido (R)-1-oxo-tetraidro-2-oxa-1λ⁴-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico [A048]

[0864] Preparou-se uma solução de terciobutil éster de (R)-3-hidroxi-metil-piperazina-1-carboxílico (5,00 g, 23,118 mmol) em CH_2Cl_2 (330 mL) e se resfriou até 0°C. Adicionaram-se imidazol (6,295 g, 92,472 mmol) e trietilamina (7,06 mL, 50,860 mmol) seguido pela adição, gota a gota, de cloreto de tionila (1,94 mL, 26,860 mmol) como uma solução em CH_2Cl_2 (20 mL) durante 20 min. Aqueceu-se a mistura reagente até temperatura ambiente (ser remover o banho de gelo) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura reagente foi diluída com água (250 mL) e se separou a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) e as porções orgânicas combinadas secadas com MgSO_4 , filtradas e concentradas por evaporação rotatória. O resíduo

foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com ciclo-hexano contendo 0-50% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [A048] (5,196 g, 86%) como um óleo amarelo claro que solidificou em repouso. NMR de ^1H (^1H , 400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 4,81 (1H, dd), 4,58 (1H, dd), 4,44 (1H, dd), 4,28 (1H, br d), 4,12 (1H, br d), 4,02 (1H, br d), 3,93 – 3,87 (2H, m), 3,67 – 3,56 (2H, m), 3,46 – 3,34 (2H, m), 3,14 – 3,06 (1H, d), 3,01 – 2,69 (4H, br m), 2,55 (1H, dt), 1,42 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

Síntese de terciobutil éster do ácido (R)-1,1-dioxo-tetraidro-2-oxa-1 λ ⁶-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico

[A049]

[0865] Uma solução agitada de terciobutil éster do ácido (R)-1-oxo-tetraidro-2-oxa-1 λ ⁴-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico [A048] (2,99 g, 11,409 mmol) em MeCN anidro (25 mL) foi preparada em atmosfera de nitrogênio e resfriada até 0°C. Adicionou-se (meta)periodato de sódio (2,464 g, 11,523 mmol) seguido pela adição de cloreto de rutênio (III) hidratado (24 mg, 0,114 mmol) (a mistura reagente torna-se marrom) e água (25 mL). A mistura reagente foi agitada a 0°C por 10 min e depois removida do banho de gelo e agitada em temperatura ambiente por 10 min. TLC mostra conversão completa para um novo ponto ligeiramente mais polar. A mistura reagente foi diluída com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados e concentrados por evaporação rotatória. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com ciclo-hexano contendo 0-50% de EtOAc para dar o composto título [A049] (1,72 g, 54%) como um sólido amarelo claro. NMR de ^1H (^1H , 500MHz, CDCl_3)

4,63 (1H, dd,), 4.25 - 4.07 (3H, sobrepondo t e m amplo), 3,67 - 3,61 (1H, m), 3,45 (1H, br. d, J = 11,2 Hz), 3.13 (1H, br. s), 2,98 - 2,94 (2H, br. m), 1,47 (9H, s).

Síntese de terciobutil éster do ácido (R)-3-fenoxi-metil-piperazina-1-carboxílico [A050]

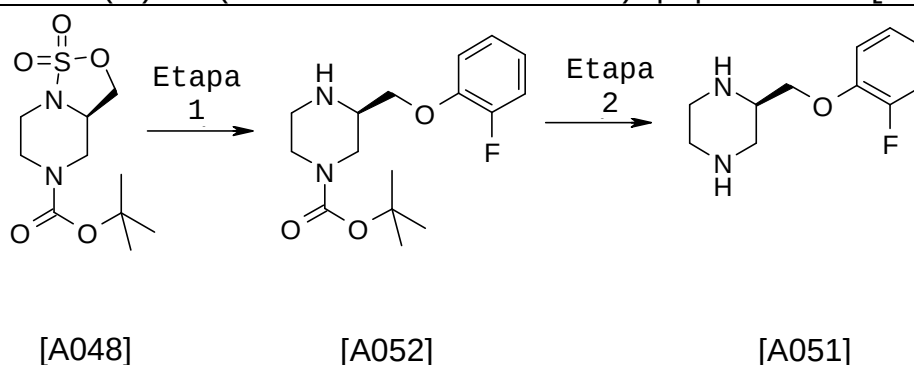
[0866] Em atmosfera de nitrogênio, preparou-se uma solução de terciobutil éster do ácido (R)-1,1-dioxo-tetraidro-2-oxa-1λ⁶-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico [A049] (200 mg, 0,719 mmol) em DMF anidro (5 mL). Adicionou-se fenolato de sódio (88 mg, 0,754 mmol) e se aqueceu a mistura reagente a 50°C de um dia para outro. Adicionou-se ainda 0,25 equivalente de fenolato de sódio e o aquecimento continuou por mais 5 horas. Resfriou-se a mistura reagente até temperatura ambiente e se adicionaram 2 mL de solução aquosa 2M de HCl. Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Carregou-se a mistura reagente num cartucho SCX de 10 g, lavando com metanol e eluindo com amônia 7N em MeOH. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [A050] (75 mg, 36%) como um óleo incolor. Método de LCMS: 1, RT: 2,85 min, MI 293 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃) 7,31 - 7,24 (2H, m), 6,97 (1H, t), 6,91 (2H, d), 4,05 (1H, br s), 3,97 - 3,95 (2H, m), 3,88 - 3,85 (1H, m), 3,09 (1H, br s), 3,04 - 3,01 (1H, br m), 2,96 - 2,91 (1H, br m), 2,83 - 2,74 (1H, br m), 2,74 (1H, br s), 2,14 (1H, br s), 1,48 (9H, s).

Síntese de (R)-2-fenoxi-metil-piperazina [A047]

[0867] Preparou-se uma solução de terciobutil éster do ácido (R)-3-fenoxi-metil-piperazina-1-carboxílico [A050] (98 mg, 0,332 mmol) em dioxano anidro (1 mL) e de adicionou HCl

4M em dioxano (5 mL). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reagente foi concentrada por evaporação rotatória para dar um sólido rosa claro. O produto foi dissolvido em MeOH e carregado num cartucho SCX, lavando com MeOH e eluindo com amônia 7N em MeOH. A fração de amônia foi concentrada por evaporação rotatória para dar o composto título [A047] (58 mg, 91%) como um óleo claro que cristalizou em repouso. Método de LCMS: 1, RT: 0,56 min, MI 193 [M+H]. NMR de ^1H (^1H , 500MHz, CDCl_3) 7,30 – 7,27 (2H, m), 6,97 – 6,94 (1H, m), 6,91 – 6,90 (2H, m), 3,92 – 3,90 (1H, m), 3,83 – 3,83 (1H, m), 3,17 – 3,12 (1H, m), 3,07 – 3,03 (2H, m), 2,99 – 2,96 (1H, m), 2,92 – 2,87 (1H, m), 2,84 – 2,79 (1H, m) 2,63 (1H, dd).

Síntese de (R)-2-(2-flúor-fenoxi-metil)-piperazina [A051]



Síntese de terciobutil éster do ácido (R)-3-(2-flúor-fenoxi-metil)-piperazina-1-carboxílico [A052]

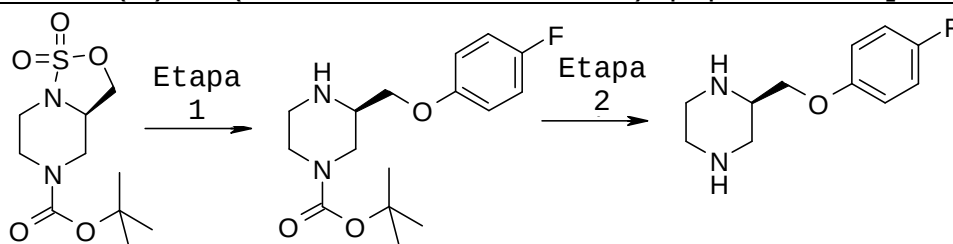
[0868] Preparou-se uma suspensão de hidreto de sódio (69 mg, 1,726 mmol) em DMF anidro (5 mL) e se adicionou, gota a gota, 2-flúor-fenol (0,15 mL, 1,726 mmol). A mistura reagente foi agitada em temperatura ambiente por 10 min, depois se adicionou terciobutil éster do ácido (R)-1,1-dioxo-tetraidro-2-oxa-1λ⁶-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico [A051] (400 mg, 1,438 mmol). Aqueceu-se a mistura reagente a 50°C de um dia para outro. Resfriou-se a mistura reagente até temperatura

ambiente e se adicionou solução aquosa 2M de HCl (1,4 mL, 2,875 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 1,5 h. Carregou-se a mistura reagente num cartucho SCX, lavando com metanol e eluindo com amônia 7N em MeOH. As frações de amônia foram combinadas e concentradas por evaporação rotatória. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [A052] (318 mg, 71%) como um óleo incolor. Método de LCMS: 1, RT: 2,92 min, MI 311 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃) 7,10 - 7,04 (2H, m), 6,99 - 6,91 (2H, m), 4,04 - 3,89 (4H, m e sobreposição de br s), 3,14 - 3,11 (1H, m), 3,03 (1H, br d), 2,96 (1H, br t), 2,83 - 2,79 (1H, m), 2,75 (1H, br s), 2,23 (1H, br s), 1,48 (9H, s).

(R)-2-(2-flúor-fenoxi-metil)-piperazina [A051]

[0869] Seguindo o procedimento descrito no Esquema A2, tratou-se terciobutil éster do ácido (R)-3-(2-flúor-fenoxi-metil)-piperazina-1-carboxílico [A052] (310 mg, 1,00 mmol) com HCl 4M em dioxano (2 mL) para dar o composto título [A051] (196 mg, 93%) como um óleo amarelo claro. Método de LCMS: 1, RT: 0,75 min, MI 211 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃) 7,10 - 7,03 (2H, m), 6,98 - 6,89 (2H, m), 4,00 - 3,97 (1H, m), 3,91 - 3,88 (1H, m), 3,23 - 3,18 (1H, m), 3,08 - 3,03 (2H, m), 3,00 - 2,98 (1H, m), 2,94 - 2,89 (1H, m), 2,85 - 2,80 (1H, m), 2,66 - 2,61 (1H, m).

Síntese de (R)-2-(4-flúor-fenoxi-metil)-piperazina [A053]

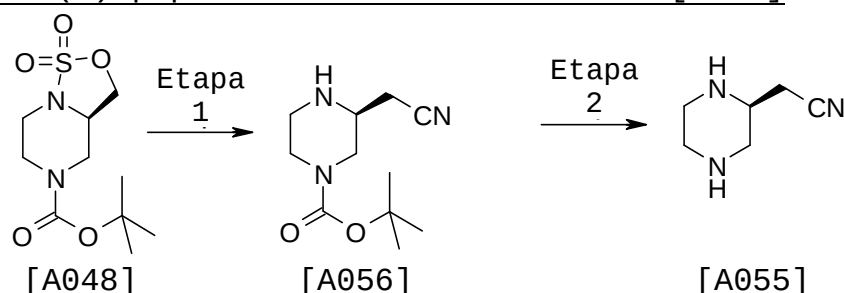


[A048]	[A054]	[A053]
<u>Terciobutil éster do ácido (R)-3-(4-flúor-fenoxi-metil)-piperazina-1-carboxílico [A054]</u>		

[0870] Seguindo o procedimento descrito na Etapa 1 do Esquema A2, o terciobutil éster do ácido (R)-1-oxo-tetraidro-2-oxa-1 λ ⁴-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico [A048] (400 mg, 1,438 mmol) reagiu com 4-flúor-fenol (193 mg, 1,726 mmol) para dar o composto título [A054] como um óleo incolor. Método de LCMS: 1, RT: 3,00 min, MI 311 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃) 6,99 – 6,96 (2H, m), 6,85 – 6,83 (2H, m), 4,06 (1H, br s), 3,95 (1H, br s), 3,95 – 3,90 (1H, m), 3,84 – 3,80 (1H, m), 3,10 – 3,05 (1H, m), 3,03 (1H, br d), 2,93 (1H, br t), 2,83 – 2,78 (1H, m), 2,72 (1H, br s), 2,10 (1H, br s), 1,48 (9H, s).

(R)-2-(4-flúor-fenoxi-metil)-piperazina [A053]

[0871] Seguindo o procedimento descrito em exemplo na etapa 4 do Esquema A2, tratou-se o terciobutil éster do ácido (R)-3-(4-flúor-fenoxi-metil)-piperazina-1-carboxílico [A054] (100 mg, 0,322 mmol) com HCl 4M em dioxano (2 mL) para dar o composto título [A053] (68 mg, 100%) como um óleo incolor que cristalizou em repouso. Método de LCMS: 1, RT: 0,59 min, MI 211 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃) 6,99 – 6,95 (2H, m), 6,85 – 6,82 (2H, m), 3,88 – 3,86 (1H, m), 3,81 – 3,78 (1H, m), 3,15 – 3,10 (1H, m), 3,05 – 3,02 (2H, m), 2,98 – 2,96 (1H, m), 2,91 – 2,86 (1H, m), 2,83 – 2,78 (1H, m), 2,63 – 2,58 (1H, m).

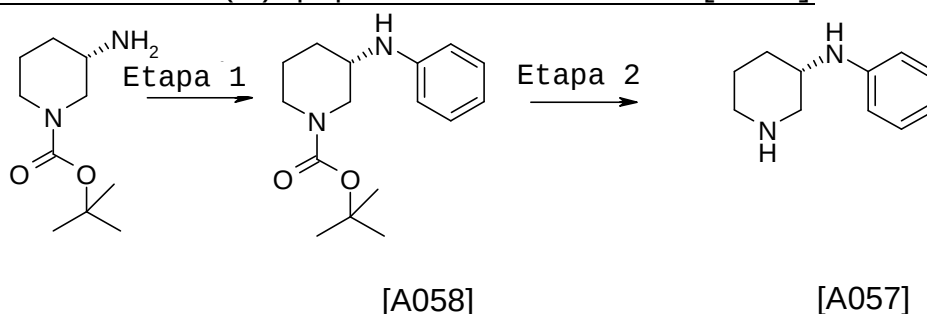
Síntese de (S)-piperazin-2-il-acetonitrila [A055]Terciobutil éster do ácido (S)-3-ciano-metil-piperazina-1-carboxílico [A056]

[0872] Seguindo o procedimento descrito na Etapa 3 do Esquema A1, o terciobutil éster do ácido (R)-1-oxo-tetraidro-2-oxa-1λ⁴-tia-5,7a-diaza-indeno-5-carboxílico [A048] (1,52 g, 5,46 mmol) reagiu com KCN (356 mg, 5,46 mmol) para dar o composto título [A056] (850 mg, 69%). NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃) 3,95 (1H, br s), 3,84 (1H, br d), 3,03 – 2,92 (3H, m), 2,82 – 2,75 (1H, m), 2,70 (1H, br s), 2,51 – 2,41 (2H, m), 1,49 (9H, s). Método de LCMS: 1, RT: 1,39 min, MI 226 [M+H].

(S)-piperazin-2-il-acetonitrila [A055]

[0873] Seguindo o procedimento descrito em exemplo na Etapa 4 do Esquema A2, tratou-se o terciobutil éster do ácido (S)-3-ciano-metil-piperazina-1-carboxílico [A056] (800 mg, 3,55 mmol) com HCl 4M em dioxano para dar o composto título [A055] (434 mg, 98%) como um sólido laranja claro. Método de LCMS: 1, RT: 0,49 min, MI 126 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃) 3,06 – 2,99 (3H, m), 2,93 – 2,90 (1H, m), 2,87 – 2,82 (1H, m), 2,77 – 2,72 (1H, m), 2,56 – 2,51 (1H, m), 2,44 – 2,42 (2H, m).

Síntese de fenil-(S)-piperidin-3-il-amina [A057]



Terciobutil éster do ácido (S)-3-ciano-metil-piperazina-1-carboxílico [A058]

[0874] Em atmosfera de nitrogênio, preparou-se uma solução de terciobutil éster do ácido (S)-3-amino-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,497 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95 mg, 0,104 mmol) e 2-diciclo-hexil-fosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (61 mg, 0,156 mmol) em tolueno (5 mL). O solvente foi desgaseificado e se adicionou terciobutóxido de sódio (280 mg, 2,912 mmol) seguido por bromo-benzeno (0,22 mL, 2,080 mmol). Aqueceu-se a mistura reagente a 100°C por 24 h. A mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada por evaporação rotatória. O resíduo foi filtrado através de uma tomada de sílica, eluindo com CH_2Cl_2 . O eluente foi concentrado por evaporação rotatória. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com ciclo-hexano contendo 5-50% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [A058] (535 mg, 78%) como um óleo amarelo claro que solidificou em repouso. Método de LCMS: 1, RT: 5,51 min, MI 227 $[\text{M}+\text{H}]$. NMR de ^1H (^1H , 500MHz, CDCl_3) 7,20 – 7,17 (2H, m), 6,71 (1H, t), 6,64 (2H, d), 4,02 (1H, br s), 3,74 – 3,70 (1H, m), 3,63 (1H, br s), 3,39 (1H, br m), 3,09 (1H, br m), 2,89 (1H, br s), 2,02 – 1,99 (1H, m), 1,78 – 1,73 (1H, m), 1,59 –

1,51 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Fenil-(S)-piperidin-3-il-amina [A057]

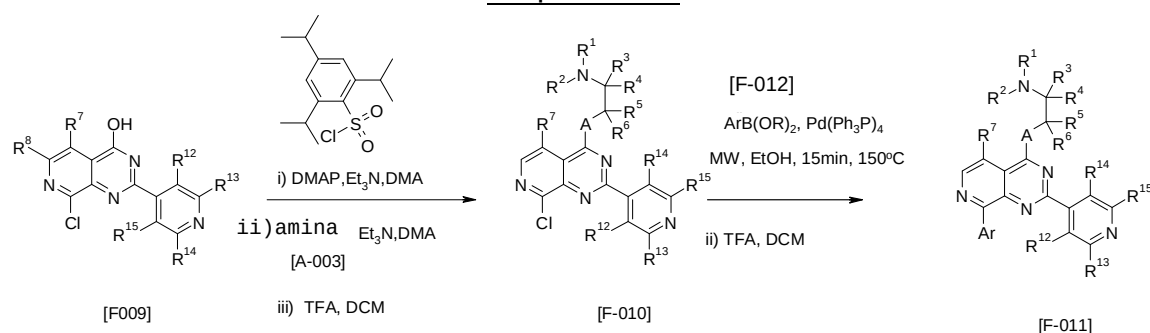
[0875] Seguindo o procedimento descrito na Etapa 4 do Esquema A2, tratou-se o terciobutil éster do ácido (S)-3-fenilamino-piperidina-1-carboxílico [A058] (138 mg, 0,5 mmol) com HCl 4M em dioxano (2 mL) para dar o composto título [A057] (85 mg, 97%) como um óleo amarelo claro. Método de LCMS: 1, RT: 0,96 min, MI 177 [M+H].

Síntese geral de derivados de 8-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de formula geral [F-011] Esquema A3

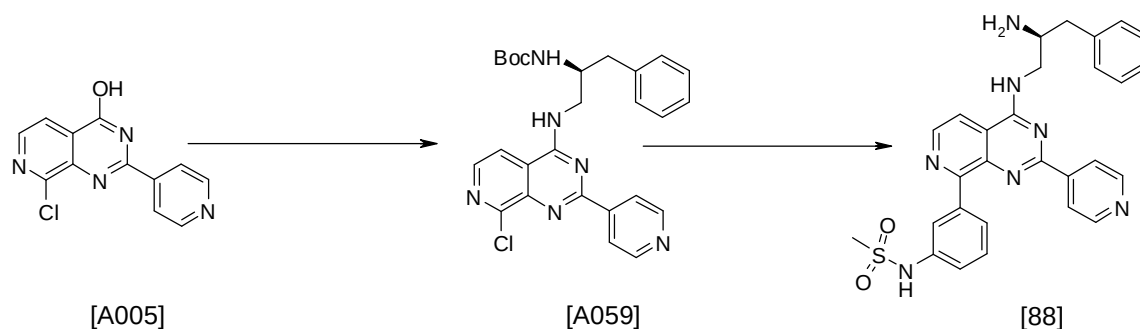
[0876] Prepararam-se derivados de 4-substituído-8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-010] pela reação de um derivado de 8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de formula geral [F-009] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, ou NMP com uma base alquilamina terciária tal Et₂N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMPA. Depois, o 8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído-2,4,6-triisopropil-benzenossulfônico intermediário reagiu com um derivado amino primário ou secundário de formula geral [F-003], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, ou NMP na presença de uma base de amina terciária tal Et₂N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento da reação, tipicamente, por purificação ou extração líquido-líquido por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa. Os derivados de 4-substituído-8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-

d]pirimidina de fórmula geral [F-010] reagiram numa reação tipo Suzuki utilizando um ácido borônico ou éster borônico apropriado de fórmula geral [F-012], um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, uma base tal como Et_3N , KOH , Na_2CO_3 ou NaOH num solvente apolar tal como EtOH , THF, DMA ou dioxano em temperatura elevada por aquecimento térmico ou por uso de reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente, por purificação ou extração líquido-líquido por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H_2SO_4 num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema A3



Síntese de N-{3-[4-((S)-2-amino-3-fenil-propilamino)-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-8-il]-fenil}-metano-sulfonamida [88]



Terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzil-2-(8-cloro-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [A059]

[0877] Numa solução de 2-piridin-4-il-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol [A005] (1 g, 3,8 mmol) em DMA (15 mL), adicionaram-se sucessivamente, cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (1,3 g, 4,25 mmol), Et₃N (1,1 mL, 7,73 mmol) e DMAP (0,1 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e depois se adicionou terciobutil éster do ácido ((S)-2-amino-1-benzil-etil)-carbâmico (1,16 g, 4,64 mmol). Agitou-se a reação de um dia para outro. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada por cromatografia de vaporização rápida (SP1 [eluente: DCM/MeOH: 1/0 depois 95/5 depois 9/1]) para dar o composto título. Método de LCMS: 1, RT: 5,76 min, MI 492 [M+H].

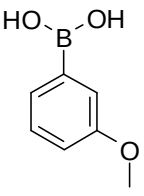
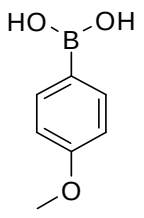
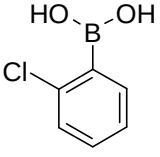
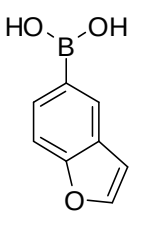
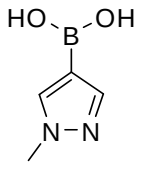
N-{3-[4-((S)-2-amino-3-fenil-propilamino)-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il]-fenil}-metano-sulfonamida [88]

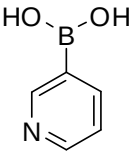
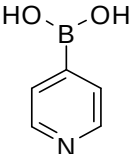
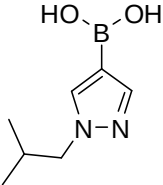
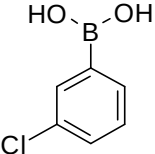
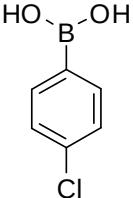
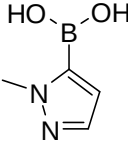
[0878] Carregou-se um recipiente de micro-ondas com terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzil-2-(8-cloro-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [A059] (0,07 g, 0,142 mmol), pinacol éster do ácido 3-(metano-sulfonil-amino)fenil-borônico (0,06 g, 0,2 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,017 g, 0,014 mmol), K₃PO₄ aquoso (0,5M, 0,57 mL, 0,28 mmol) e DMA (1 mL). O recipiente foi aquecido num forno

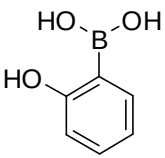
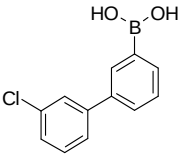
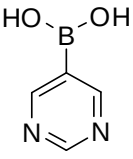
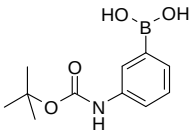
de micro-ondas (150°C, 10 min). Removeu-se o solvente em pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: DCM/MeOH: 1/0 a 9/1). Dissolveu-se o composto purificado em DCM (2 mL) e se adicionou TFA (0,5 mL). A solução foi agitada por 3 h e depois despejada numa coluna SCX2, lavada com MeOH e o produto esperado foi liberado usando uma solução de MeOH/NH₃ 2M que foi usado sem qualquer purificação para dar o composto título [88]. Método de LCMS: 1, RT: 3,01 min, MI 526 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 300MHz, d6-DMSO) 8,70 (d, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,37-7,24 (m, 7H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,46-3.33 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,77-2,69 (m, 2H).

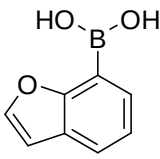
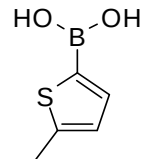
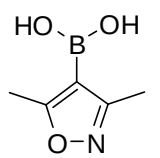
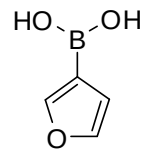
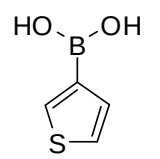
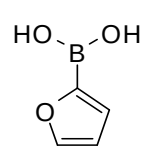
[0879] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [A3]:

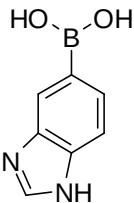
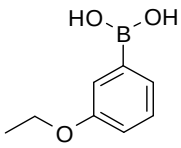
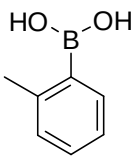
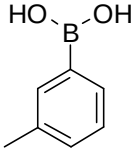
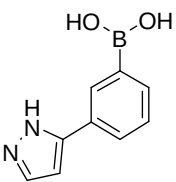
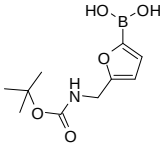
Ex	SM	Ácido borônico	Análise		Nome
89	[A059]		Método 1, RT: 3,01 min, MI: 423 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,76ppm (2H, dd), 8,67ppm (1H, d), 8,29ppm (1H, s), 8,15ppm (1H, d), 8,08ppm (2H, dd), 7,71ppm (1H, d), 7,61ppm (1H, d), 7,41-7,30ppm (5H, m), 3,97ppm (1H, d), 3,58ppm (2H, br s), 3,35ppm (2H, m), 2,97-2,80ppm (2H, m)	N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-8-(1H-pirazol-5-il)-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
90	[A059]		Método 1, RT: 3,62 min, MI: 433 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 9,47ppm (1H, br s), 8,70ppm (1H, d), 8,67ppm (2H, dd), 8,42ppm (1H, br s), 8,18-8,14ppm (3H, m), 7,90ppm (2H, dd), 7,57-7,46ppm (3H, m), 7,42-7,31ppm (5H, m), 3,99ppm (1H, d), 3,67-3,51ppm (2H, m), 3,01ppm (1H, dd), 2,83ppm (1H, dd)	N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-8-fenil-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
91	[A059]		Método 1, RT: 2,93 min, MI: 449 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,85-8,85ppm (1H, br s), 8,70ppm (2H, d), 8,62ppm (1H, d), 8,12ppm (2H, d), 8,04ppm (1H, d), 8,00ppm (2H, d), 7,39-7,27ppm (5H, m), 6,91ppm (2H, d), 3,97-3,86ppm (1H, m), 3,54-3,44ppm (2H, m), 2,83ppm (2H, br s)	4-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-amino}-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenol
92	[A059]		Método 1, RT: 3,00 min, MI: 449 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,73-8,69ppm (3H, t), 8,16ppm (1H, d), 8,04ppm (2H, d), 7,64-7,62ppm (2H, m), 7,36-7,23ppm (5H, m), 6,88ppm (1H, dd), 3,88ppm (1H, d), 3,46-3,30ppm (2H, m), 2,77-2,74ppm (2H, m)	3-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-amino}-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenol
93	[A059]		Método 1, RT: 3,16 min, MI: 463	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8,65-8,63ppm (3H, t), 8,19ppm (1H, d), 7,87ppm (2H, d), 7,48ppm (1H, dt), 7,36-7,24ppm (5H,	N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-8-(2-metoxi fenil)-2-(piridin-4-

			[M+H]	m), 7,17ppm (1H, d), 7,07ppm (1H, t), 3,92-3,84ppm (1H, dd), 3,61ppm (3H, s), 3,44-3,29ppm (2H, m), 2,77-2,75ppm (2H, m)	il)pirido[3,4-d] pirimidin-4-amina
94	[A059]		Método 1, RT: 3,54 min, MI: 463 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,70ppm (3H, d), 8,18ppm (1H, d), 8,02ppm (2H, d), 7,80-7,76ppm (2H, m), 7,45ppm (1H, t), 7,34-7,24ppm (5H, m), 7,07ppm (1H, dd), 3,88ppm (1H, d), 3,83ppm (3H, s), 3,43-3,33ppm (2H, m), 2,77-2,73ppm (2H, m)	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(3-metoxifenil)-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d] pirimidin-4-amina
95	[A059]		Método 1, RT: 3,56 min, MI: 463 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,70ppm (2H, d), 8,65ppm (1H, d), 8,24 (2H, d), 8,10ppm (1H, d), 8,04ppm (2H, d), 7,36-7,23ppm (5H, m), 7,09ppm (2H, d), 3,89-3,84ppm (1H, m), 3,85ppm (3H, s), 3,44-3,30ppm (2H, m), 2,74ppm (2H, t)	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(4-metoxi fenil)-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d] pirimidin-4-amina
96	[A059]		Método 1, RT: 3,46 min, MI: 467 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,69ppm (2H, d), 8,63ppm (2H, dd), 8,28ppm (1H, d), 8,19-8,16ppm (1H, m), 8,01ppm (1H, d), 7,84ppm (2H, dd), 7,64-7,60ppm (1H, m), 7,36-7,23ppm (5H, m), 3,92-3,84ppm (1H, m), 3,44-3,25ppm (2H, m), 2,76-2,74ppm (2H, m)	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(2-cloro fenil)-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d] pirimidin-4-amina
97	[A059]		Método 1, RT: 3,69 min, MI: 473 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,68 (d, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 7,10 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H).	N- [(002S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(1-benzofuran-5-il) -2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
98	[A059]		Método 1, RT: 2,98 min, MI: 437 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,77 (s, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,36-7,27 (m, 5H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (d, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(1-metil-1H-pirazol -4-il)-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-

					amina
99	[A059]		Método 1, RT: 2,58 min, MI: 434 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 9,33 (d, 1H), 8,73-8,66 (m, 3H), 8,51 (td, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,37- 7,27 (m, 5H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H).	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8- (piridin-3- il)-2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d] pirimidin- 4-amina
100	[A059]		Método 1, RT: 2,41 min, MI: 434 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,77-8,75 (m, 3H), 8,71 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,36-7,26 (m, 5H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,46- 3,36 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H).	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-2,8- bis(piridin-4- il) pirido [3,4- d]pirimidin-4- amina
101	[A059]		Método 1, RT: 3,90 min, MI: 479 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,75-8,73 (m, 3H), 8,54 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 4,07 (d, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 1H), 0,91 (d, 6H).	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8-[1- (2- metilpropil)- 1H-pirazol-4- il] -2- (piridin-4- il)pirido [3,4- d]pirimidin-4- amina
102	[A059]		Método 1, RT: 4,05 min, MI: 466 [M+H]		N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8-(3- cloro fenil)- 2-(piridin-4- il)pirido [3,4-d] pirimidin-4- amina
103	[A059]		Método 1, RT: 4,08 min, MI: 467 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,72-8,62 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,39- 7,32 (m, 5H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H).	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8-(4- cloro fenil)- 2-(piridin-4- il)pirido [3,4-d] pirimidin-4- amina
104	[A059]		Método 1, RT: 2,72 min, MI: 437 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,72 (d, 2H), 8,72 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,44- 3,33 (m, 2H), 2,75-2,71	N-[(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8-(1- metil-1H- pirazol -5- il)-2- (piridin-4- il)pirido

				(m, 2H).	[3,4-d]pirimidin-4-amina
105	[A059]			(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,68-8,74 (m, 3H), 8,38 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 6H), 6,98-7,04 (m, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H).	2-(4- {[[(2S)-2-amino-3-fenil propil] amino}-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-8-il)fenol
106	[A059]		Método 1, RT: 4,74 min, MI: 543 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,75 (d, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8- [3-(3-clorofenil)-fenil]-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-amina
107	[A059]		Método 1, RT: 4,73 min, MI: 543 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,74 (d, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,34 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,40-7,31 (m, 5H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-[4-(4-cloro fenil)-fenil]-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-amina
108	[A059]		Método 1, RT: 2,83 min, MI: 435 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 9,50 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,37-7,28 (m, 5H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 2H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]- 2-(piridin-4-il)-8-(pirimidin-5-il)pirido[3,4-d] pirimidin-4-amina
109	[A059]		Método 1, RT: 2,43 min, MI: 448 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,69 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,38-7,26 (m, 7H), 7,17 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,16 (brs, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 2H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]- 8-(3-aminofenil)-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d] pirimidin-4-amina

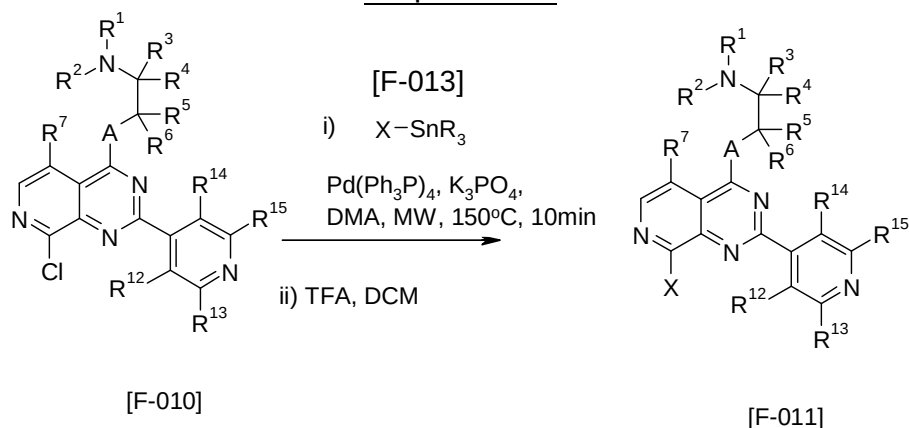
110	[A059]		Método 1, RT: 4,07 min, MI: 473 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,78 (d, 2H), 8,72 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (d, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36-7,26 (m, 6H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,52- 3,45 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H).	N- [(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8-(1- benzofuran-7- il) -2- (piridin-4- il)pirido[3,4- d]pirimidin-4- amina
111	[A059]		Método 1, RT: 1,81 min, MI: 453 [M+H]	(1H, d6-DMSO, 500MHz) 8,67 (d, 2H), 8,30-8,16 (m, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,36-7,24 (m, 7H), 6,82 (d, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H).	N- [(2S)-2- amino-3-fenil propil] -8-(5- metil-tiofen- 2-il)-2- (piridin-4-il)pirido [3,4- d]pirimidin-4- amina
112	[A059]		Método 1, RT: 3,02 min, MI: 452 [M+H]		N- [(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8- (dimetil-1,2- oxazol -4-il)- 2-(piridin-4- il)pirido [3,4- d]pirimidin-4- amina
113	[A059]		Método 1, RT: 3,42 min, MI: 426 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,99 (d, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,68- 3,48 (m, 2H), 3,03(dd, 1H), 2,84 (dd, 1H).	N- [(2S)-2- amino-3-fenil propil] -8- (furan-3-il)- 2-(piridin-4- il)pirido [3,4-d] pirimidin-4- amina
114	[A059]		Método 1, RT: 3,55 min, MI: 439 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,96 (d, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,13- 8,09 (m, 4H), 7,64 (dd, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,45- 3,36 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H).	N- [(2S)-2- amino-3-fenil propil]-2- (piridin-4- il)-8-(tiofen- 3-il)pirido [3,4-d] pirimidin-4- amina
115	[A059]		Método 1, RT: 3,26 min, MI: 423 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,76 (d, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,12 -8,06 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,80-6,78 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,78- 2,75 (m, 2H).	N- [(2S)-2- amino-3-fenil propil]-8- (furan-2-il)- 2-(piridin-4- il)pirido [3,4-d] pirimidin-4- amina

116	[A059]		Método 1, RT: 2,23 min, MI: 473 [M+H]		N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-2(piridin-4-il) pirido [3,4-d]pirimidin-4-amina
117	[A059]		Método 1, RT: 3,72 min, MI: 477 [M+H]		N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]- 8-(3-etoxifenil)-2-(piridin-4-il) pirido [3,4-d] pirimidin-4-amina
118	[A059]				N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(2-metil fenil)-2-(piridin-4-il) pirido [3,4-d] pirimidin-4-amina
119	[A059]				N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(3-metil fenil)-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d] pirimidin-4-amina
120	[A059]		Método 1, RT: 3,55 min, MI: 499 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 8,87 (brs, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,14-8,09 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,77 (brs, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-[3-(1H-pirazol-5-il) fenil]-2-(piridin-4-il) pirido[3,4-d] pirimidin-4-amina
121	[A059]				N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-[5-(amino metil)-furan-2-il]-2-(piridin-4-il) pirido [3,4-d]pirimidin-4-amina

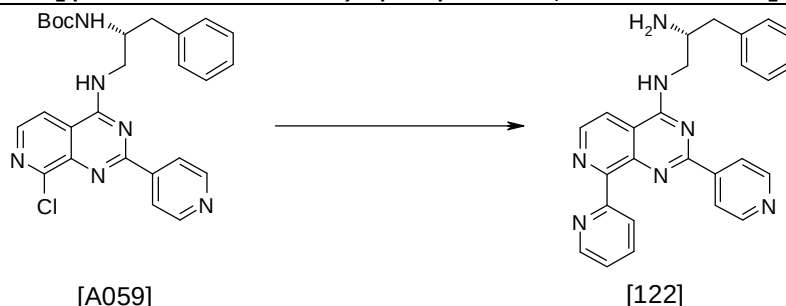
Síntese geral de derivados 8-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F011] Esquema A4

[0880] Prepararam-se derivados 8-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F011] por reação de derivados 4-substituído-8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula [F010] numa reação do tipo Stille utilizando um estanano apropriado de fórmula [F013], um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, uma base tal como K_3PO_4 num solvente polar tal como DMA ou dioxano em alta temperatura por aquecimento térmico ou por uso de um reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente, por purificação ou extração líquido-líquido por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H_2SO_4 num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema A4



Síntese de (R)-3-fenil-N¹-(2-piridin-4-il-8-piridin-2-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-propano-1,2-diamina [122]



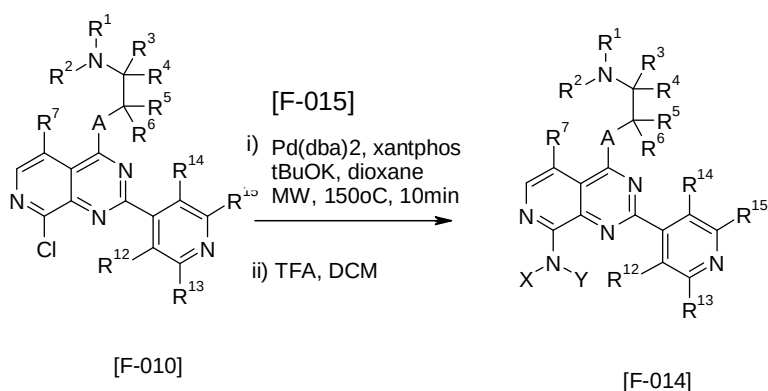
(R)-3-fenil-N¹-(2-piridin-4-il-8-piridin-2-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-propano-1,2-diamina [122]

[0881] Carregou-se um recipiente de micro-ondas com terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzil-2-(8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [A059] (0,07 g, 0,142 mmol), 2-(tributil estanil)piridina (0,068 g, 0,185 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,016 g, 0,014 mmol), LiCl (0,018 g, 0,428 mmol) e DMA (1,5 mL). A mistura foi aquecida num forno de micro-ondas (150°C, 10 min). Removeu-se o solvente em pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: DCM/MeOH: 1/0 a 9/1). Dissolveu-se o composto purificado em DCM e se adicionou TFA (0,5 mL). A solução foi agitada por 3 h e depois despejada numa coluna SCX, lavada com MeOH e o produto esperado foi liberado usando uma solução de MeOH/NH₃ 2M, solvente básico foi concentrado em pressão reduzida para produzir o composto título que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 2,34 min, MI 434 [M+H]. NMR de ¹H (¹H, 500MHz, CDCl₃); 8,70-8,76 (m, 2H), 8,63 (d, 2H), 8,42 (brs, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,50 (td, 1H), 7,32-7,52 (m, 5H), 4,00 (d, 1H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H).

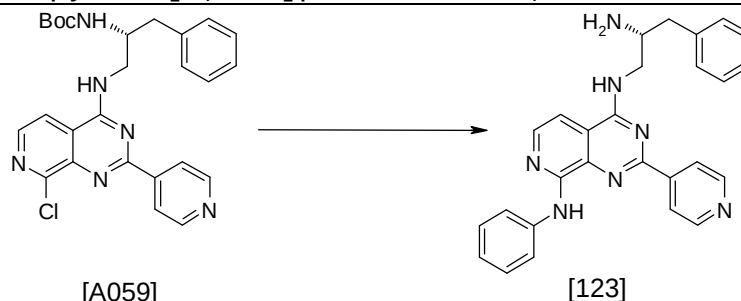
Síntese geral de derivados 8-substituído-1-il-2-piridin-4-il-

pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F014] Esquema A5

[0882] Prepararam-se derivados 8-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F014] por reação de derivados 4-substituído-8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula [F010] numa reação do tipo Buchwald utilizando uma amina apropriada de fórmula [F015], um catalisador de paládio tal como Pd(dba)₂ ou Pd(OAc)₂, um ligante tal como Xantphos e uma base tal como NaOtBu ou Cs₂CO₃ num solvente polar tal como dioxano ou uma combinação de dioxano e DMA, em alta temperatura por aquecimento térmico ou por uso de um reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente, por purificação ou extração líquido-líquido por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa.



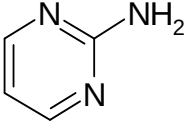
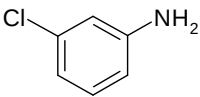
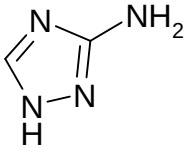
Síntese de N⁴-((R)-2-amino-3-fenil-propil)-N⁸-fenil-2-piridin-4-il-pyrido[3,4-d]pirimidina-4,8-diamina [123]



N⁴-((R)-2-amino-3-fenil-propil)-N⁸-fenil-2-piridin-4-il-pyrido[3,4-d]pirimidina-4,8-diamina [123]

[0883] Num recipiente de micro-ondas adicionou-se, sucessivamente, terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzil-2-(8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [A059] (0,05 g, 0,1 mmol), anilina (0,015 g, 0,15 mmol), Pd(dba)₂ (0,003 g, 0,005 mmol), Xantphos (0,006 g, 0,01 mmol), terciobutóxido de sódio (0,02 g, 0,2 mmol) e dioxano (1,3 mL). O recipiente foi aquecido num forno de micro-ondas (150°C, 10 min). Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se adicionou, sucessivamente, DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL) e se agitou a solução por 3 h. A solução foi despejada numa coluna SCX2 e foi lavada com MeOH. O composto foi liberado usando uma solução de NH₃ 2M/MeOH, e depois foi concentrado em pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo (método A) para produzir o composto título [123]. Método de LCMS: 1, RT: 3,53 min, MI 448 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d6-DMSO): picos podem estar embaixo dos picos de solvente em 2,5 e 3,3 ppm. 9,35 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,35 (d, 2H), 8,03-8,08 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,27-7,38 (m, 7H), 7,02 (t, 1H), 3,86 (d, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H).

[0884] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [A5]:

Ex	SM	Amine	Análise		Name
124	[A059]		Método 1, RT: 2,16 min, MI: 450 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO): 8,70 (d, 2H), 8,64 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,10 (t, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H).	4-N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-2-(piridin-4-il)-8-N-(pirimidin-2-il) pirido[3,4-d]pirimidina-4,8-diamina
125	[A059]		Método 1, RT: 2,16 min, MI: 482 [M+H]		4-N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-8-N-(3-clorofenil) - 2-(piridin-4-il) pirido[3,4-d]pirimidina-4,8-diamina
126	[A059]		Método 1, RT: 2,69 min, MI: 439 [M+H]		4-N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-2-(piridin-4-il) - 8-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)pirido [3,4-d] pirimidina-4,8-diamina

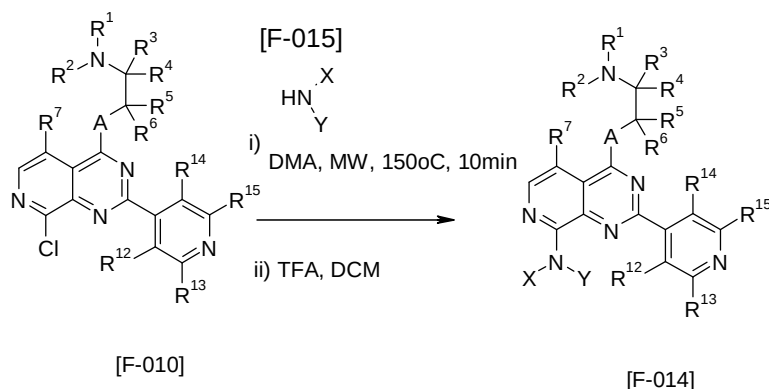
Síntese geral de derivados 8-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F014] Esquema A6

[0885] Prepararam-se derivados 8-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F014] por reação de um derivado 4-substituído-8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula [F010] numa reação do tipo substituição aromática nucleofílica utilizando uma amina apropriada [método A], tiol [método B] ou fenol [método C] de fórmula geral [F015], e uma base tal como NaH num solvente aprótico polar tal DMA ou DMF, em alta temperatura por

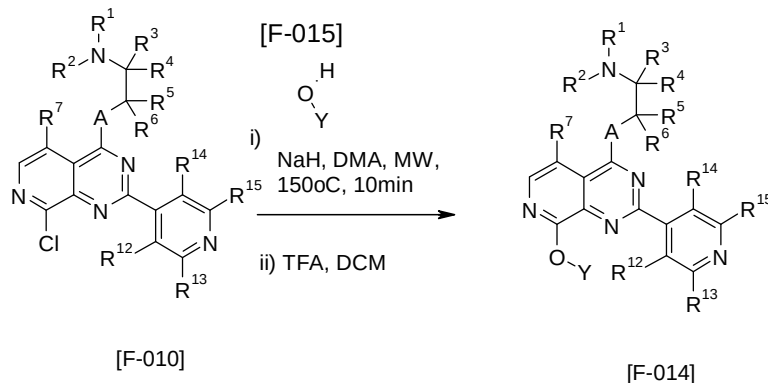
aquecimento térmico ou por uso de um reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente, por purificação ou extração líquido-líquido por liberação de prendedor de troca iônica ácida, purificou-se o intermediário por cromatografia de coluna e os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico ou HCl num solvente tal como DCM, DCE, ou 1,4-dioxano ou por resinas de ácido sulfônico de liberação e prisão tal como polímero apoiado em ácido toluenossulfônico e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema A6

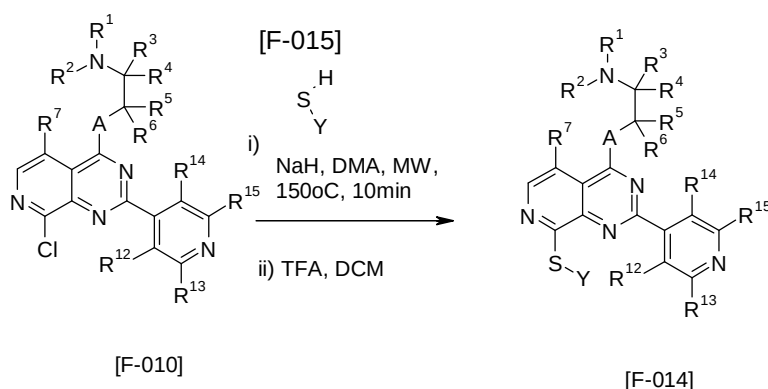
Método A



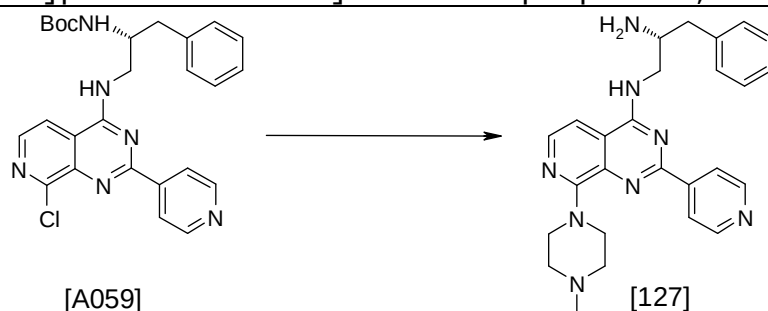
Método B



Método C



Síntese de (R)-N¹-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina[127]

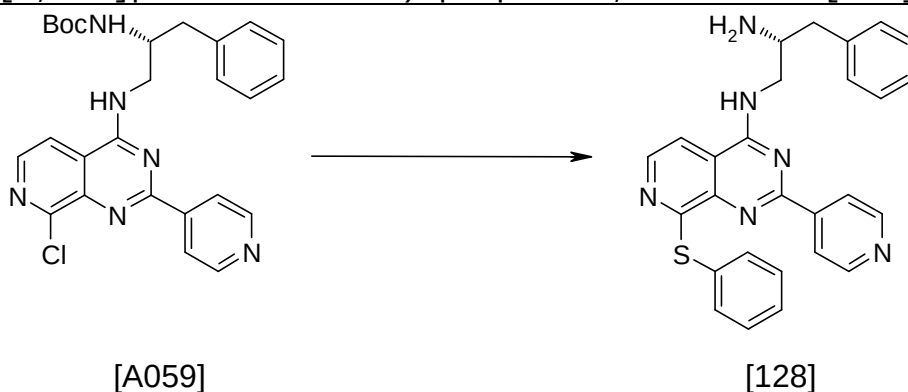


(R)-N¹-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina [127]

[0886] Carregou-se um recipiente de micro-ondas com terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzyl-2-(8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [A059] (0,07 g, 0,142 mmol), N-metil-piperazina (0,031 mL, 0,285 mmol) e DMA (2 mL). Aqueceu-se a solução em micro-ondas (150°C, 10 min). Adicionaram-se 2 outros equivalentes de N-metil-piperazina (0,031 mL, 0,285 mmol) e se aqueceu novamente o recipiente em micro-ondas (150°C, 10 min). Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se adicionaram, sucessivamente, DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL). Agitou-se a solução por 3 h e depois ela foi despejada numa coluna SCX-2, lavada com MeOH e o produto esperado foi liberado usando uma solução de MeOH/NH₃ 2M. O produto bruto

foi purificado por HPLC preparativo (método A) para produzir o composto título [127]. Método de LCMS: 1, RT: 1,55 min, MI 455 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,17 (brs, 1H), 8,86 (d, 2H), 8,30 (s, 3H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,35-7,41 (m, 5H), 3,83-4,04 (m, 5H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,67-2,72 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

Síntese de (R)-3-fenil- N^1 -(8-fenil-sulfanil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-propano-1,2-diamina [128]

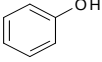


(R)-3-fenil- N^1 -(8-fenil-sulfanil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-propano-1,2-diamina [128]

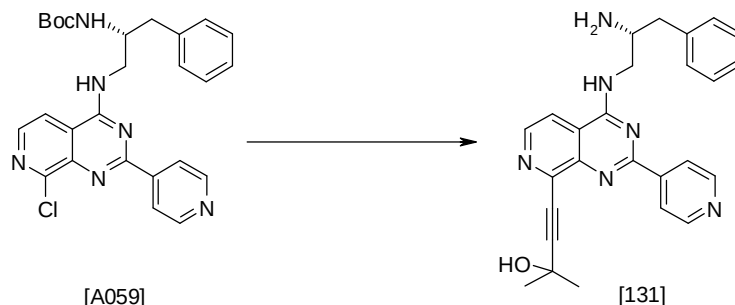
[0887] Numa suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 0,008 g, 0,2 mmol) em DMF (2 mL), adicionou-se tiofenol (0,02 g, 0,185 mmol). Agitou-se a mistura por 1 h e se adicionou terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzyl-2-(8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [A059] (0,07 g, 0,142 mmol). Agitou-se a mistura de um dia para outro e se adicionou água (0,3 mL). Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se adicionaram, sucessivamente, DCM (2 mL) e TFA (0,5 mL). A solução foi agitada durante 3 h e depois ela foi despejada numa coluna SCX-2, lavada com MeOH e o produto esperado foi liberado usando uma solução de MeOH/ NH_3 2M. Depois, purificou-se o produto bruto por HPLC preparativo

(método A) para produzir o composto título [128]. Método de LCMS: 1, RT: 4,06 min, MI 465 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,38 (brs, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,23 (s, 3H), 8,03 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,36-7,47 (m, 6H), 3,98 (d, 1H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H).

[0888] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [A6]:

Ex	Método	SM	Núcleo	Análise		Nome
129	B	[A059]		Método 1, RT: 3,39 min, MI: 449 [M+H]	(^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,43 (brs, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,29 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,36-7,48 (m, 6H), 7,21-7,28 (m, 3H), 4,00 (d, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,81 -2,93 (m, 1H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil] -8-fenoxi-2-(pyridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-amina
130	C	[A059]		Método 1, RT: 3,43 min, MI: 403 [M+H]	(^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,58 (brs, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 3,99 (d, 1H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,53 (s, 3H).	N- [(2S)-2-amino-3-fenil propil]-8-(metil sulfanil)-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d] pirimidin-4-amina

Síntese de 4-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenil-propil]amino}-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d] pirimidin-8-il)-2-metil-but-3-in-2-ol [131]



4-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenil-propil]amino}-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metil-but-3-in-2-ol [131]

[0889] Carregou-se um recipiente de micro-ondas com terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzyl-2-(8-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [A059] (0,05 g, 0,1 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,007 g, 0,01 mmol), CuI (0,002 g, 0,01 mmol), 2-metil-3-buten-2-ol (0,035 g, 0,037 mmol), trifenil-fosfina (0,005 g, 0,02 mmol), trietilamina (0,2 mL), e DMF (0,8 mL). Aqueceu-se o recipiente num forno de micro-ondas (150°C, 10 min). Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se adicionou DCM (2 mL) e TFA (1 mL) e se agitou a mistura por 3 h. A solução foi despejada numa coluna SCX-2 e foi lavada com MeOH. O composto foi liberado usando uma solução de NH₃ 2M/MeOH, e depois foi concentrado em pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo (método A) para produzir o composto título [131]. Método de LCMS: 1, RT: 3,12 min, MI 439 [M+H]; NMR (¹H, 300MHz, d₆-DMSO): 8,71 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,31 (brs, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,59 (s, 6H).

Síntese geral de derivados de 5-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] Esquema

A7

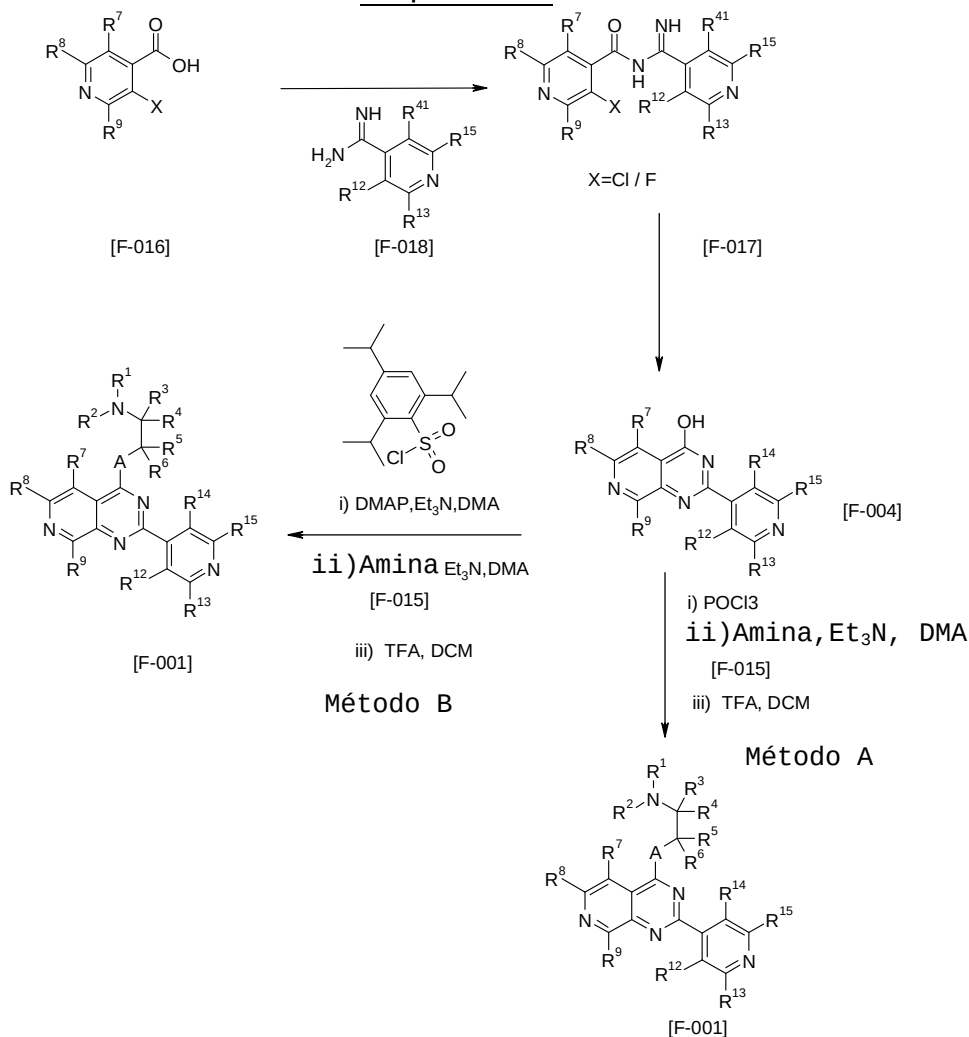
[0890] Prepararam-se derivados de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] por acoplamento de um derivado de ácido orto-halo-isonicotínico de fórmula geral [F-016] com 4-carbamimidoil-piridinas apropriadamente substituídas de fórmula geral [F-018] com um agente de acoplamento apropriado tal como hexaflúor-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (HATU) num solvente aprótico polar tal como DMA ou DMF. O

derivado de isonicotinoil-amidina de fórmula [F-017] foi então ciclizado para deslocar o grupo halogênio relevante para produzir os desejados derivados de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004]. Prepararam-se os derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] pela reação de um derivado de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo e o derivado 4-cloro intermediário reagiu depois com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [F-015] num solvente aprótico polar tais como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente [método A]. Após desenvolvimento da reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa. Prepararam-se derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] pela reação de um derivado de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tais como DMA, DMF, NMP com uma base alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP [método B].

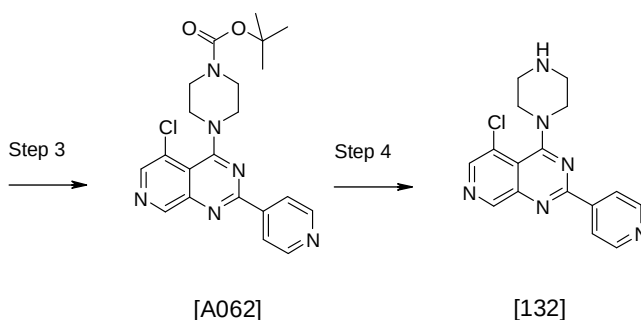
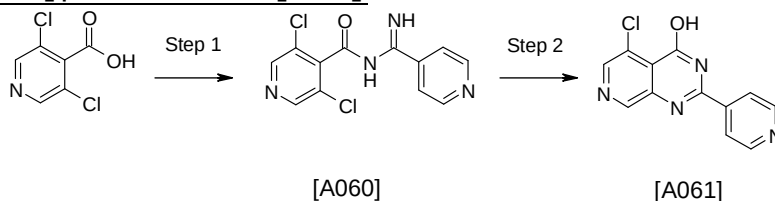
O éster 6,7-substituído-(2,4,6-triisopropil-benzenossulfônico)-2-piridin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidin-4-il

intermediário reagiu depois com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [F-003], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema A7



Síntese de 5-cloro-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [132]



Síntese de 3,5-dicloro-N-imino-piridin-4-il-metil-isonicotinamida [A060]

[0891] Dissolveu-se ácido 3,5-dicloro-isonicotínico (10,4 mmol, 1,997 g) em DMF anidro (50 mL) em temperatura ambiente e se adicionou em uma porção HATU (10,4 mmol, 3,95 g). Agitou-se a mistura por 5 min. Depois, adicionou-se DIPEA (28,6 mmol, 5,0 mL) em uma porção e se agitou a reação por 40 minutos. Adicionou-se, numa porção, cloridrato de piridina-4-carboximidamida (9,52 mmol, 1,5 g) e se agitou a reação por 18 horas.

[0892] Depois a mistura reagente foi despejada em água (~250 mL no total, incluindo enxagues de recipiente de reação) num recipiente cônico. Agitou-se a mistura resultante em temperatura ambiente por 90 minutos e o precipitado formado foi filtrado, lavado com água (2 x) e com éter (2 x). Depois, o sólido foi secado num forno a vácuo por 4 horas para produzir o composto título [A060] (2,359 g), como um pó

marrom claro. Método de LCMS: 1, RT: 3,31 min, MI 295 [M+H].
 Síntese de 5-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A061]

[0893] Num frasco de micro-ondas BIOTAGE de 25 mL, numa atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 3,5-dicloro-N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A060] (1,5 mmol, 0,443g), carbonato de cézio (3,0 mmol, 0,978g) e N,N'-dibenzil-etilenodiamina (0,3 mmol, 0,071 mL). Agitou-se, vigorosamente, a mistura em DMA anidro (10 mL) e se adicionou, numa porção, cloreto de ferro (III) (0,15 mmol, 0,024 g). Depois aqueceu-se a mistura num forno de micro-ondas a 120°C por 90 min. Resfriou-se a reação até temperatura ambiente e se adicionou, gota a gota, ácido acético (12,0 mmol, 0,69 mL) durante cerca de 5 minutos e a se diluiu a mistura resultante com MeOH (10 mL) e se agitou em temperatura ambiente por 30 minutos. Adicionou-se a mistura num cartucho SCX-2 de 10 g e se lavou com metanol (~25-30 mL). Depois, lavou-se o cartucho com amônia (2N em MeOH, 40 mL) e as lavagens de amônia foram concentradas a vácuo para produzir 5-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (130 mg). As lavagens não básicas de metanol do cartucho SCX-2 foram deixadas em repouso de um dia para outro, formando precipitado. Este foi filtrado, lavado com metanol (1 x), e secado num forno a vácuo de um dia para outro para produzir o composto título [A061] (13 mg) como um sólido cor de marfim. Método de LCMS: 1, RT: 2,12 min, MI 259 [M+H].

Síntese de terciobutil éster do ácido 4-(5-cloro-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A062]

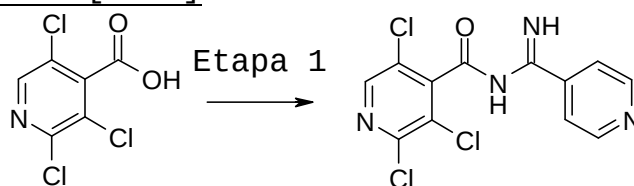
[0894] Numa atmosfera de nitrogênio suspendeu-se 5-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A061] (0,553 mmol, 0,143 g) em DCM anidro (14 mL) em temperatura ambiente e, sequencialmente, adicionaram-se trietilamina (1,38 mmol, 0,193 mL), DMAP (aproximadamente 0,005 g) e cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,663 mmol, 0,201 g). Agitou-se a reação em temperatura ambiente como uma suspensão cor de marfim por 2 horas. Lentamente, a mistura torna-se uma suspensão verde claro, que foi deixada agitando de um dia para outro. Depois, adicionou-se piridina (4 mL) e o recipiente de reação submetido a vibrações ultrassônicas por 5 minutos para tentar melhorar a dissolução fazendo a reação mudar de cor de uma suspensão verde para marrom. Agitou-se a mistura resultante em temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se, numa porção, Boc-piperazina (0,608 mmol, 0,113 g) e se deixou a mistura agitando por 18 horas.

[0895] A reação foi diluída com água e extraída com DCM (3 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 x), secados (MgSO_4), filtrados e concentrados a vácuo para produzir o composto título [A062] que foi usado na reação seguinte sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 5,69 min, MI 427 [M+H].

Síntese de 5-cloro-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [132]

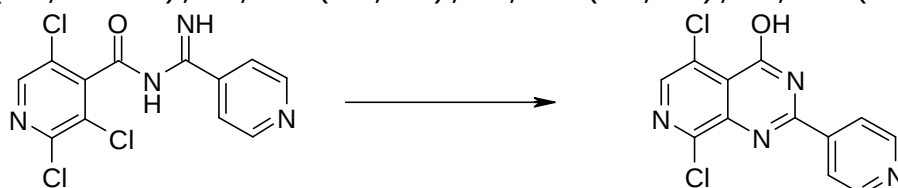
[0896] Numa solução de terciobutil éster do ácido 4-(5-cloro-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A062] (0,47 mmol, 0,201 g) em DCM anidro (8 mL), em temperatura ambiente, adicionou-se HCl (4,0N em dioxano, 2 mL) para produzir uma suspensão laranja que foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Depois,

a mistura foi concentrada a vácuo, redissolvida em DCM/MeOH (1:1, total de 6 mL) e adicionada num cartucho SCX-2 de 10 g. O cartucho foi lavado com DCM e MeOH (total de ~35 mL, razão de ~2:3, respectivamente). Depois, o cartucho foi lavado com amônia em metanol (2N, 40 mL) e as lavagens com amônia foram concentradas a vácuo para produzir 92 mg de óleo marrom. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SP1 4 g, coluna VWR com 0-20% de MeOH/DCM 15 volumes) para produzir o composto título [138] (0,044 g) como uma espuma laranja-amarela. Método de LCMS: 1, RT: 1,60 min, MI 327 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, d_6 -DMSO) 9,15 (1H, s), 8,77 (2H, d), 8,61 (1H, s), 8,29 (2H, d), 3,69 (4H, br s), 2,85 (4H, br s). Síntese de 5,8-dicloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A063]



[A064]

[0897] Preparou-se 2,3,5-tricloro-N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A064] por reação de ácido 2,3,5-tricloro-isonicotínico, cloridrato de piridina-4-carboximidamida, HATU, DIPEA e DMF em temperatura ambiente para dar o composto título. Método de LCMS: 1, RT: 4,37 min, MI 330 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, d_6 -DMSO); 10,24 (1H, br s), 10,14 (1H, br s), 8,75 (2H, d), 8,60 (1H, s), 7,89 (2H, d).

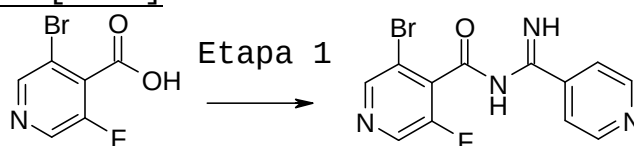


[A064]

[A063]

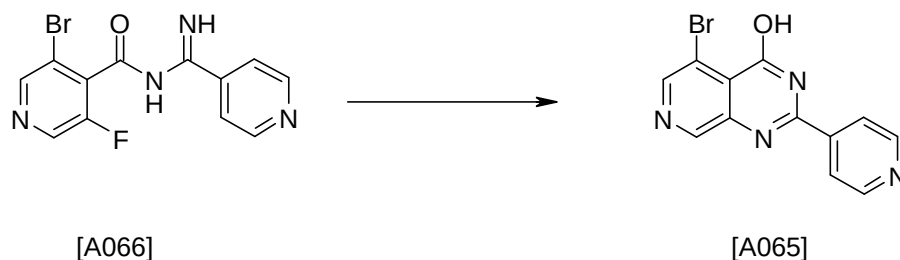
[0898] Preparou-se 5,8-dicloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A063] por reação de 2,3,5-tricloro-N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A064], FeCl_3 , Ce_2CO_3 , HCl (4N em dioxano) e DMA num forno de micro-ondas por 2 horas a 120°C . Resfriou-se a mistura reagente e se adicionou água (0,5 mL) seguido por MeOH (2 mL) e HCl (4 eq em peso de carbonato, 2,4 mmol, 0,6 mL de HCl 4N em dioxano). Agitou-se a mistura por 10 min. O precipitado amarelo foi coletado por filtração e o sólido foi lavado com MeOH (2 x, 2 mL), depois secado num forno a vácuo para dar o composto título como um sólido amarelo (51 mg, rendimento de 56%). Método de LCMS: 1, RT: 4,80 min, MI 293 $[\text{M}+\text{H}]$. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$); 13,36 (1H, br s), 8,92 (2H, d), 8,49 (1H, s), 8,14 (2H, br d).

Síntese de 3-bromo-5-flúor-N-imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A065]



[A066]

[0899] Preparou-se 2-bromo-5-flúor-N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A066] por reação de 3-bromo-4-carboxil-5-fluor-piridinium, cloreto, hidrocloreto de piridina-4-carboximidamida, HATU, DIPEA e DMF em temperatura ambiente para dar o composto título. Método de LCMS: 1, RT: 3,20 min, MI 325 $[\text{M}+\text{H}]$.



[0900] Aqueceu-se 2-bromo-5-flúor-N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A066] (0,05g, 0,155 mmol), DMA (0,5 mL), K₂CO₃ (0,022 g, 0,16 mmol), DIPEA (0,28 mL, 0,16 mmol) e DBA (0,024 mL, 0,16 mmol) a 150°C em micro-ondas por 45 min. A mistura reagente bruta foi evaporada em pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SP1 4 g, coluna VWR em 0,5% de Et₃N/DCM /0-20% de MeOH) para produzir o composto título [A065] (0,044g, rendimento de 80%) como uma espuma laranja-amarela. Método de LCMS: 1, RT: 11,57 min, MI 304 [M+H].

[0901] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [A7]:

Ex.	SM	Mé- todo	Amina [F-015]	Análise		Nome
133	[A065]	A		Método 1: RT, 1,77 min, MI: 373 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO), 9,17 (1H, s), 8,77 (2H, dd), 8,72 (1H, s), 8,29 (2H, dd), 3,78-3,61 (4H, m), 2,94 (2H, br s), 2,82-2,71 (2H, m)	1-[5-bromo-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
134	[A063]	A		Método 1, RT: 5,02 min, MI: 361 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 8,79 (2H, dd), 8,41 (1H, s), 8,30 (2H, dd), 3,74 (4H, br s), 2,98-2,75 (4H, m)	1- [5,8-dicloro-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il] piperazina

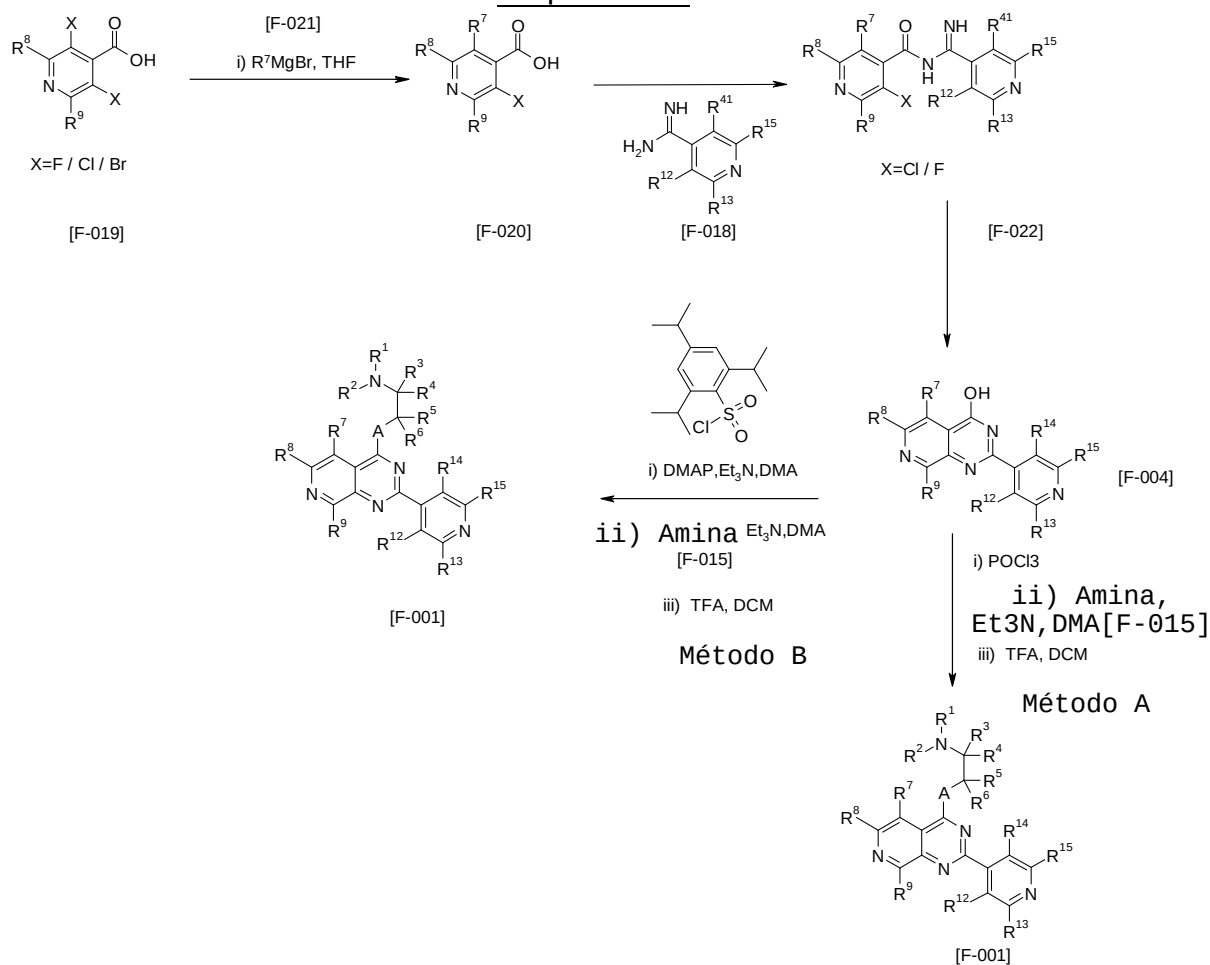
Síntese geral de derivados substituídos de 5-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] Esquema A8

[0902] Prepararam-se derivados de ácido orto-halo-isonicotínico de fórmula geral [F-20] por reação de um

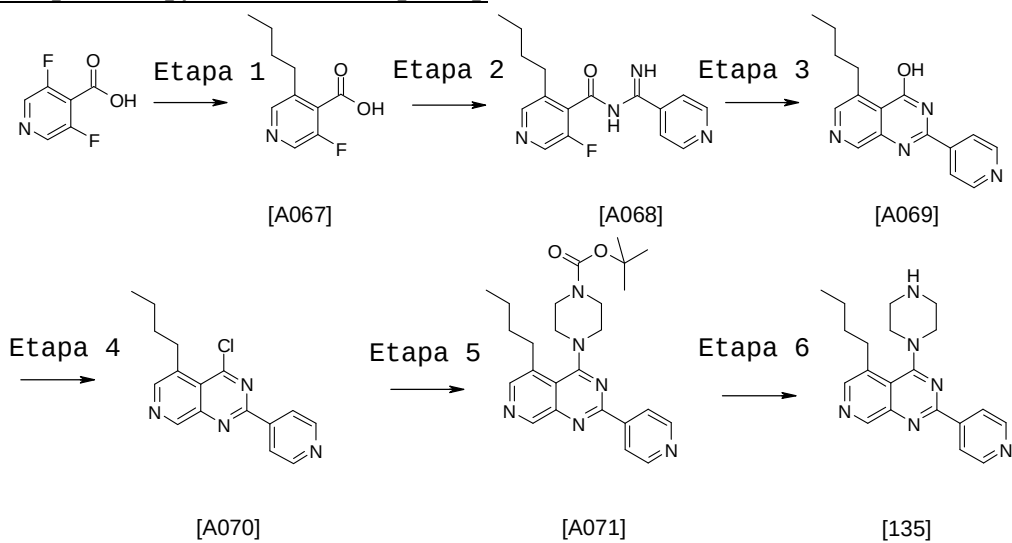
derivado de ácido di-halo-isonicotínico de fórmula geral [F-019] com um reagente de Grignard de fórmula geral [F-021] num solvente aprótico polar tal como THF ou Et₂O. Prepararam-se derivados de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] por acoplamento de um derivado de ácido orto-halo-isonicotínico de fórmula geral [F-20] com 4-carbamimidoil-piridina apropriadamente substituída de fórmula geral [F-018] com um agente de acoplamento apropriado tal como hexaflúor-fosfato de 0-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (HATU) num solvente aprótico polar tal como DMA ou DMF. O derivado de isonicotinoil-amidina de fórmula [F-022] foi então ciclizado para deslocar o grupo halogênio relevante para produzir os desejados derivados de -piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004]. Preparam-se os derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] pela reação de um derivado de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo e o derivado 4-cloro intermediário reagiu depois com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [F-015] num solvente aprótico polar tais como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente [método A]. Após desenvolvimento da reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi

purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa. Prepararam-se derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] pela reação de um derivado de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tais como DMA, DMF, NMP com uma base alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP [método B]. O éster 6,7-substituído-(2,4,6-triisopropil-benzenossulfônico)-2-piridin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidin-4-il intermediário reagiu depois com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [F-015], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema A8



Síntese de 5-butil-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [135]



Síntese do ácido 3-butil-5-flúor-isonicotínico [A067]

[0903] Numa atmosfera de nitrogênio suspendeu-se o ácido 3,5-diflúor-isonicotínico (0,557 g, 3,5 mmol) em THF anidro (8 mL) a 0°C. A esta suspensão, adicionou-se, gota a gota, cloreto de butil magnésio (2,0M em éter dietílico, 5,25 mL, 10,5 mmol) durante 10 minutos. A suspensão mudou de forma durante a adição lenta com aglomeração preliminar de sólido, depois o sólido começou a dissolver-se lentamente, atingindo solução plena em torno do término da adição de reagente. Aqueceu-se a mistura reagente até temperatura ambiente e se agitou por 72 horas para formar uma suspensão amarela espessa. Esta foi diluída com água e transferida para um balão de um gargalo e concentrada a vácuo. Diluiu-se o sólido amarelo com água (10 mL) e EtOAc (10 mL). Ajustou-se o pH para um valor aproximadamente igual a 2 por adição, gota a gota, de HCl concentrado e se extraiu com EtOAc (3 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 x), secados (MgSO₄) e concentrados a vácuo para produzir o composto título [A067] como uma goma/sólido laranja (0,402 g) que solidifica lentamente. NMR (¹H, 300MHz, d₆-DMSO); 8,52 (1H, s), 8,42 (1H, s), 2,67 (2H, t), 1,58-1,48 (2H, m), 1,35-1,22 (2H, m), 0,87 (3H, t). Método de LCMS: 1, RT: 1,22 min, MI 198 [M+H].

Síntese de 3-butil-5-flúor-N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A068]

[0904] Dissolveu-se ácido 3-butil-5-flúor-isonicotínico [A067] (2,05 mmol, 0,402 g) em DMF anidro (8 mL) e se adicionou diisopropil-etilamina (DIPEA) (5,95 mmol, 1,04 mL) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 5 minutos. Depois adicionou-se, em porção única, hexaflúor-fosfato de O-

(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (HATU) (2,05 mmol, 0,78 g) e se agitou a mistura resultante por 1 hora. Depois, adicionou-se na reação, em porções, cloridrato de piridina-4-carboximidamida (1,95 mmol, 0,307 g) durante 5 minutos. Agitou-se a solução resultante em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reagente foi despejada em água (85 mL) e agitada por 30 minutos e depois extraída com EtOAc (3 x). Os orgânicos combinados foram lavados com água (4 x), salmoura (1 x), secados (MgSO₄), filtrados e concentrados a vácuo para produzir o composto título [A068] (480 mg) como um sólido marrom. O material foi usado bruto na reação seguinte. NMR (¹H, 300MHz, d₆-DMSO); 10,28 (1H, br s), 9,93 (1H, br s), 8,74 (2H, d), 8,45 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,90 (2H, d), 2,72-2,66 (2H, m), 1,58-1,48 (2H, m), 1,28-1,15 (2H, m), 0,79 (3H, t). Método de LCMS: 1, RT: 3,90 min, MI 301 [M+H].

Síntese de 5-butil-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A069]

[0905] Colocou-se 3-butil-5-flúor-N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida [A068] num recipiente de micro-ondas BIOTAGE de 25 mL em solução em DMA anidro (5 mL) e se aqueceu num forno de micro-ondas por 45 min. A mistura reagente foi filtrada através de um cartucho SCX-2 de 25 g. Lavou-se o cartucho com metanol (50 mL). Depois, lavou-se o cartucho com amônia (2N, 40 mL) e as lavagens com amônia foram concentradas a vácuo para produzir o composto título [A069] (390 mg) como um sólido marrom claro. NMR (¹H, 300MHz, d₆-DMSO); 8,95 (1H, s), 8,79 (2H, dd), 8,46 (1H, s), 8,10 (2H, dd), 3,21 (2H, t), 1,63-1,50 (2H, m), 1,43-1,27 (2H, m), 0,91 (3H, t) - mostra também um equivalente de DMA. Método de

LCMS: 1, RT: 3,29 min, MI 281 [M+H].

Síntese de 5-butil-4-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [A070]

[0906] Suspendeu-se 5-butil-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A069] (1,35 mmol, 0,378 g) 1,2-dicloroetano anidro (DCE) (10 mL) e se adicionou, gota a gota, oxicloreto de fósforo (POCl_3) (1,4 mmol, 0,131 mL) em 2-3 minutos. Finalmente, adicionou-se DIPEA (2,0 mmol, 0,348 mL) e se agitou, em atmosfera de nitrogênio, a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. O sólido marrom mudou lentamente a aparência após a adição de POCl_3 , depois escureceu na adição de DIPEA para tornar-se uma solução marrom escuro. Agitou-se a reação em temperatura ambiente de um dia para outro. Após 20 horas adicionou-se POCl_3 (65 μL) e se agitou em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura bruta foi concentrada a vácuo, depois obteve-se azeótropo com tolueno (2 x) até secar. O resíduo foi diluído com carbonato de sódio (solução aquosa, 2N, 20 mL) e extraído com DCM (2 x) e EtOAc (1 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 x), secados (MgSO_4), filtrados através de uma placa de sílica e concentrados a vácuo para produzir o composto título [A070] (180 mg) como um sólido marrom claro que foi usado na reação seguinte sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 5,66 min, MI 299 [M+H].

Síntese de terciobutil éster do ácido 4-(5-butil-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazine-1-carboxílico [A071]

[0907] Numa atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se, em temperatura ambiente, 5-butil-4-cloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [A070] (0,615 mmol, 0,180 g) em DCM

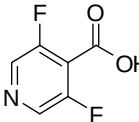
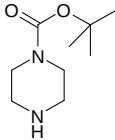
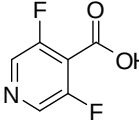
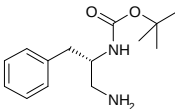
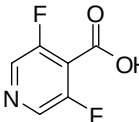
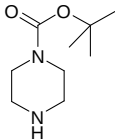
anidro (5 mL) e se tratou com trietilamina (0,868 mmol, 0,121 mL) e N-Boc-piperazina (0,682 mmol, 0,127 g) em uma porção. Agitou-se a mistura resultante em temperatura ambiente por 2 horas. Depois, adicionou-se carbonato de sódio (solução aquosa 1N, 20 mL) e se extraiu com DCM (2 x) e EtOAc (1 x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 x), secados (MgSO₄), filtrados e concentrados a vácuo para dar um sólido marrom escuro, que foi purificado por cromatografia de coluna (SP1 em cartucho VWR de 25 g em 0-10% de MeOH/DCM) para produzir o composto título [A071] como uma goma marrom (0,092 g) que foi usada na reação seguinte sem qualquer purificação. NMR (¹H, 300MHz, d6-DMSO); 9,24 (1H, s), 8,79 (2H, d), 8,49 (1H, s), 8,36 (2H, d), 3,77-3,48 (8H, m), 3,19-3,07 (2H, m), 1,64-1,23 (4H, m), 1,48 (9H, s), 0,96-0,87 (3H, t).

Síntese de 5-butil-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidina [135]

[0908] Dissolveu-se terciobutil éster do ácido 4-(5-butil-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazine-1-carboxílico [A071] (0,20 mmol, 0,09 g) em DCM anidro (4 mL) e se tratou com cloreto de hidrogênio (4N em dioxano, 4 mL) em temperatura ambiente e se agitou por 2 horas. A reação foi diluída com metanol e despejada num cartucho SCX-2 (5 g), lavando com MeOH/DCM (20 mL). Depois, o cartucho foi lavado com amônia (2N, 20 mL) e as lavagens de amônia foram concentradas a vácuo para produzir uma goma marrom (0,059 g). O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (coluna SP1 de 4 g, num gradiente de 5-20% de MeOH/DCM) para produzir o composto título [133] como uma goma laranja-marrom (0,20 g). NMR (¹H, 300MHz, d6-DMSO); 9,09 (1H, s), 8,76 (2H, d),

8,51 (1H, s), 8,31 (2H, d), 3,73-3,58 (2H, br s), 3,50-3,37 (2H, br s), 3,07 (2H, t), 2,90-2,79 (4H, br s), 1,51-1,38 (2H, m), 1,28-1,15pm (2H, m), 0,84 (3H, t). Método de LCMS: 1, RT: 2,58 min, MI 349 [M+H].

[0909] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [A8]:

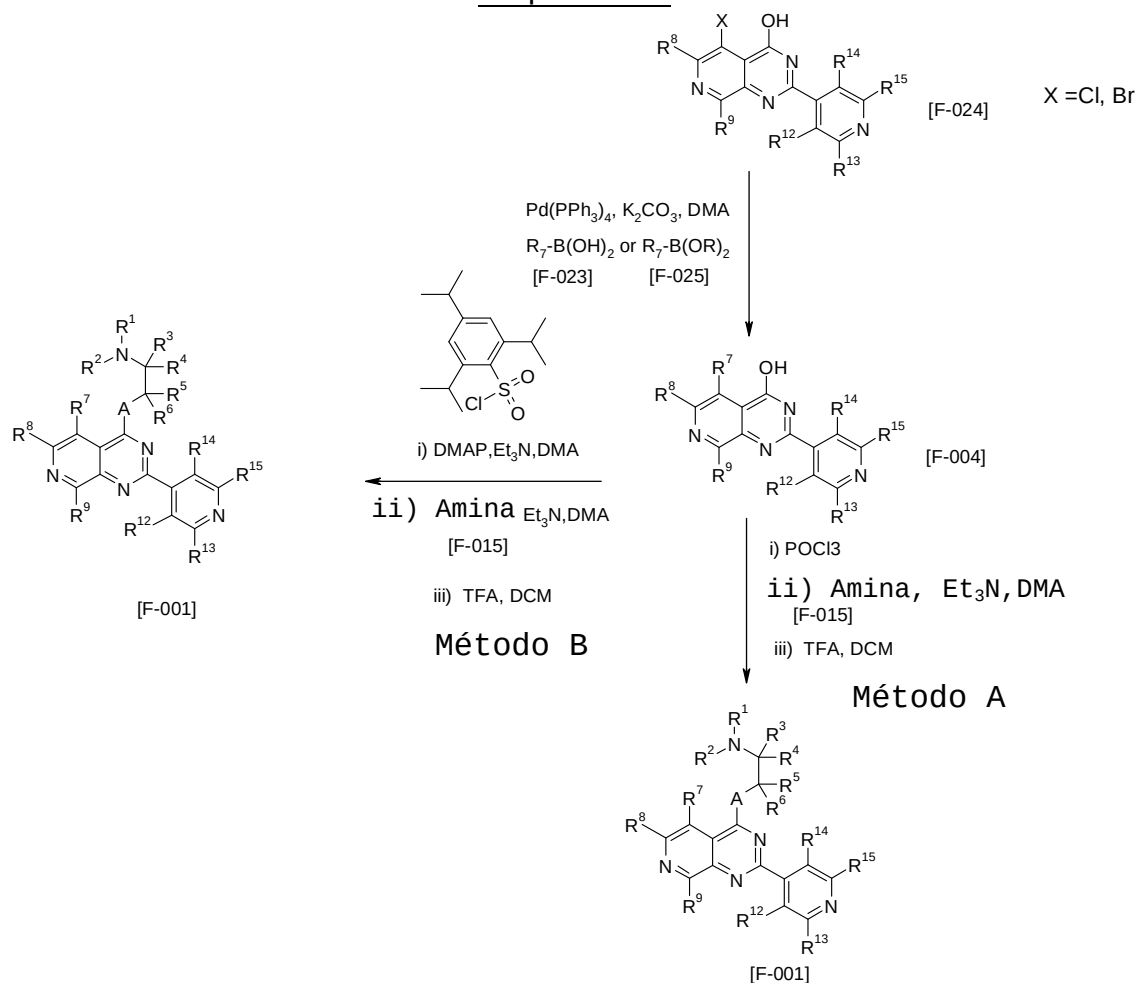
Ex.	SM [F-019]	Grignard [F-021]	Amina [F-015]	Análise		Nome
136		EtMgBr		Método 1, RT: 1,64 min, MI: 321 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 9,08 (1H, s), 8,76 (2H, dd), 8,54 (1H, s), 8,30 (2H, dd), 3,72-3,58 (2H, br s), 3,55-3,45 (2H, br s), 3,10 (2H, dd), 2,89-2,77 (4H, br s), 1,17 (3H, t)	1-[5-etil-2-(piridin-4-yl)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina
137		EtMgBr		Método 1, RT: 2,90 min, MI: 385 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 9,02 (1H, s), 8,72 (2H, dd), 8,42 (1H, s), 8,16 (2H, dd), 7,35-7,24 (5H, m), 3,91 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 3,37-3,29 (1H, m), 3,21 (2H, dd), 2,83-2,70 (2H, m), 1,33 (3H, t)	N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-5-etil-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
138		MeMgBr		Método 1, RT: 3,93 min, MI: 307 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-DMSO) 9,06 (1H, s), 8,76 (2H, dd), 8,43 (1H, s), 8,30 (2H, dd), 3,57 (4H, br s), 2,84 (4H, br s), 2,65 (3H, s)	1-[5-metil-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina

Síntese geral de derivados substituídos de 5-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] Esquema A9

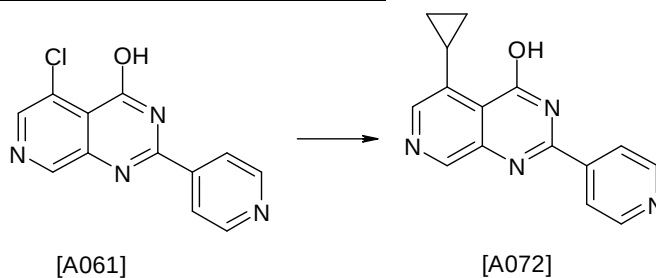
[0910] Prepararam-se derivados de 5-substituído-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula [F-004] por

reação de derivado 5-halo substituído de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-024] (preparado no Esquema A7) numa reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com um ácido borônico ou um derivado de éster boronato de fórmula geral [F-023] na presença de um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e uma base tal como K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 num solvente polar tal como dioxano ou uma combinação de dioxano e DMA em temperatura elevada por aquecimento térmico ou por uso de um reator de micro-ondas, ou uma reação de acoplamento cruzado de um derivado 5-halo substituído de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-024] (preparado no Esquema A7) com um flúor-borato derivado de fórmula geral [F-025] na presença de um catalisador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, um ligante tal como RuPhos e uma base tal como K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 num solvente polar tal como dioxano ou uma combinação de dioxano e DMA em temperatura elevada por aquecimento térmico ou por uso de um reator de micro-ondas. Os derivados 5-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] foram preparados pela reação de um derivado 5-substituído de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo e o derivado 4-cloro intermediário reagiu então com um amino primário ou secundário derivado de fórmula geral [F-015], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et_3N , DIPEA ou NMM em temperatura ambiente [método A]. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida,

os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa. Prepararam-se derivados de 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [F-001] pela reação de um derivado de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [F-004] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tais como DMA, DMF, NMP com uma base alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP [método B]. O éster 6,7-substituído-(2,4,6-triisopropil-ácido benzenossulfônico)-2-piridin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidin-4-il intermediário reagiu depois com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [F-015], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema A9

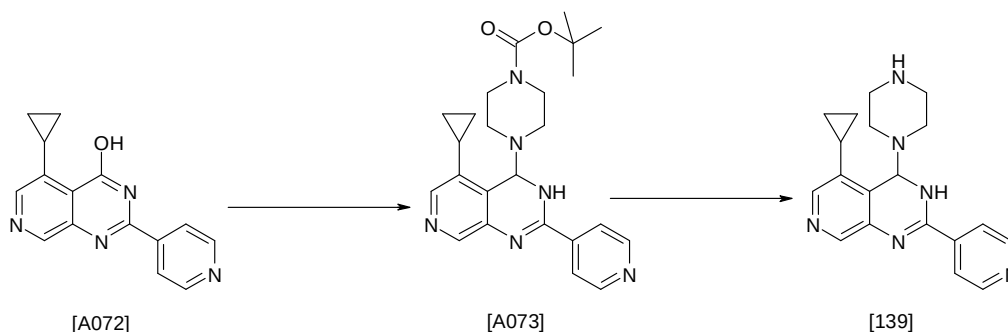
Síntese de 1-[5-ciclopropil-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina [139]



5-ciclo-propil-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A060]

[0911] Suspendeu-se 5-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A061] (0,670 mmol, 0,173 g), carbonato de potássio (2,01 mmol, 0,278 g) e ácido ciclopropil borônico

(1,34 mmol, 0,115 g) em DMA anidro (3 mL) e depois, submeteu-se a suspensão a aspensão com vácuo/argônio (3 x). Depois, adicionou-se, em uma porção, tetraquis(trifenil-fosfina) paládio (0,067 mmol, 0,077 g) e o recipiente de reação foi selado e aquecido num forno de micro-ondas a 150°C por 1 hora. Em atmosfera de nitrogênio, resfriou-se a reação até temperatura ambiente. Adicionaram-se carbonato de potássio (2,01 mmol, 0,278 g) e ácido ciclopropil borônico (1,34 mmol, 0,115 g) e submeteu-se a suspensão a aspensão com vácuo/argônio (3 x). Depois, adicionou-se, em uma porção, tetraquis(trifenil-fosfina) paládio (0,067 mmol, 0,077 g) e o recipiente de reação foi selado e aquecido num forno de micro-ondas a 180°C por 1 hora. A reação foi resfriada até temperatura ambiente em ar e deixada em repouso por 48 horas. Depois, a mistura reagente foi despejada num cartucho SCX-2 (10 g) e lavada com metanol (total de ~40 mL). Depois, lavou-se o cartucho com amônia (2N em MeOH, ~40 mL) e as lavagens de amônia foram concentradas a vácuo para produzir o composto título [A072] (78 mg) como um sólido amarelo que foi usado na reação seguinte sem qualquer purificação.



Terciobutil éster do ácido 4-(5-ciclopropil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A073] [0912] Agitou-se uma mistura de 5-ciclopropil-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A072] (0,08 g, 0,3 mmol),

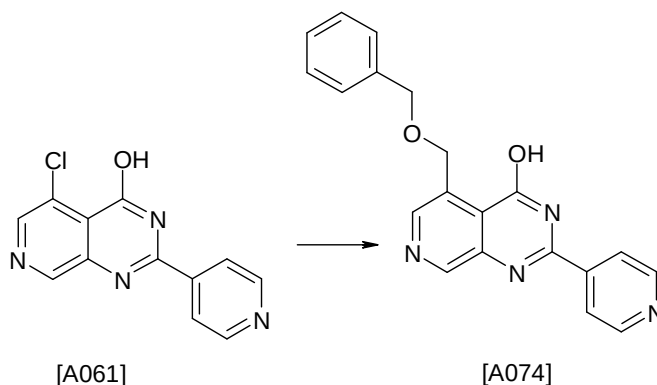
DIPEA (0,16 mL, 0,9 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,11 g, 0,36 mmol), DMAP (3 mg) e DMA (2 mL) em temperatura ambiente em nitrogênio e se deixou agitar em temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se Boc-piperazina (0,062 g, 0,33 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc (4 x). Os extratos foram combinados, lavados com água (4 x), salmoura, secados (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, eluição com EtOAc:ciclo-hexano) para produzir o composto título [A073]. Método de LCMS: 1, RT: 5,57 min, MI 433 [M+H].

1-[5-ciclopropil-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina [139]

[0913] Agitou-se uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-(5-ciclopropil-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A073] (0,9 g, 0,2 mmol) em DCM (3 mL) e HCl 4N/dioxano (1 mL) em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente bruta foi evaporada em pressão reduzida, depois dissolvida em MeOH e lavada em cartucho SCX-2 (5 g) e lavada com MeOH/DCM (1:1, ~4 mL) e depois com MeOH (10 mL), e depois eluída com amônia (2N em MeOH, 15 mL). O eluente de amônia foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia de fase normal (SiO₂, SP1 em MeOH (0-15%)/CHCl₃) para dar o composto título [139] (30 mg, rendimento de 43%). Método de LCMS: 1, RT: 1,65 min, MI 333 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d₆-DMSO); 8,99 (1H, s), 8,76 (2H, dd), 8,30 (2H, dd), 8,09 (1H, s), 3,87-3,54 (4H, m), 2,87 (4H, br s), 2,63-2,57 (1H, m), 1,24 (2H, ddd), 1,01

(2H, ddd).

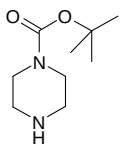
Síntese de 5-benziloxi-metil-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A074]



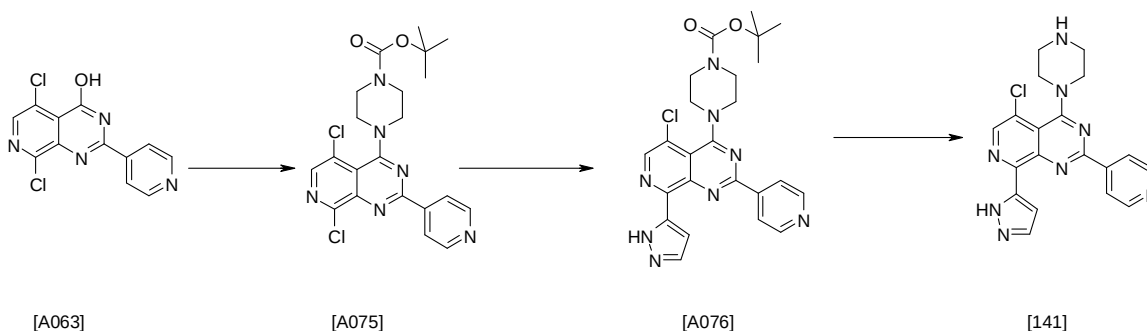
5-benziloxi-metil-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A074]

[0914] Colocou-se uma mistura de 5-cloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A061] (0,1 g, 0,4 mmol), benziloxi-metil-triflúor-borato de potássio (0,1 g, 0,45 mmol), carbonato de cério (0,4 g, 1,2 mmol) e RuPhos (12 mg, 0,028 mmol) num recipiente BIOTAGE de 5 mL e se suspendeu em dioxano (1,8 mL) e água (0,2 mL). A mistura foi submetida a vácuo/aspersão com argônio (3 x), depois se adicionou Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,014 mmol) e o recipiente foi selado e aquecido a 104°C de um dia para outro. Adicionou-se DMA (1 mL) e se aqueceu a mistura num forno de micro-ondas a 150°C por 1 h. A mistura reagente foi resfriada e se adicionou ácido acético (0,57 mL) e se agitou a mistura por 10 min. Depois a mistura foi despejada num cartucho SCX-2 (10 g) e lavada com MeOH (30-40 mL). Depois. Lavou-se com amônia (2N em MeOH, 40mL). As lavagens de amônia foram concentradas a vácuo para produzir o composto título [A074] que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 3,31 min, MI 345 [M+H].

[0915] O composto seguinte foi sintetizado de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [A9]:

Ex.	SM	Método	Amina	Análise		Nome
140	[A074]	B		Método 1, RT: 4,78 min, MI: 413 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 9,18 (1H, s), 8,77 (2H, d), 8,69 (1H, s), 8,31 (2H, dd), 7,33-7,25 (5H, m), 4,99 (2H, s), 4,54 (2H, s), 3,51 (4H, br s), 2,79 (4H, t)	1-{5-[(benziloxi)metil]-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}piperazina

Síntese de 5-cloro-4-piperazin-1-il-8-(1H-pirazol-3-il)-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [141]



Terciobutil éster do ácido 4-(5,8-dicloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A075]

[0916] Uma mistura de 5,8 dicloro-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A063] (0,43 g, 1,47 mmol), Et₃N (0,51 mL, 3,6 mmol), DCM (10 mL), piridina (2 mL) foi submetida a ultrassom por 2 minutos. Depois adicionou-se DMPAP (5 mg) seguido por cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,53 g, 1,77 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. A solução de cor marrom escuro foi diluída com água e extraída com DCM (3 x) e com EtOAc (1 x). Os orgânicos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e concentrados a vácuo. Purificou-se o material bruto por cromatografia em fase normal (SiO₂ [SP1 (cartucho WVR de 25g, 0-10% de MeOH/DCM)]) para dar o composto título [A075] (0,19 g, rendimento de

28%). Método de LCMS: 1, RT: 4,17 min, MI 461 [M+H]. NMR: (¹H, 300MHz, d6-DMSO); 8,81 (2H, d), 8,45 (1H, s), 8,33 (2H, d), 3,76 (4H, br s), 3,33 (4H, br s), 1,40 (9H, br s).

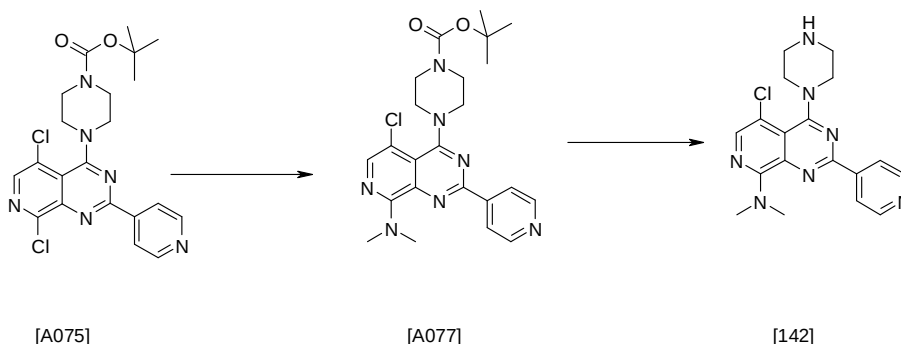
Terciobutil éster do ácido 4-[5-cloro-8-(1H-pirazol-3-il)-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [A076]

[0917] Uma mistura de terciobutil éster de 4-(5,8-dicloro-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il) -piperazina-1-carboxílico [A075] (0,07 g, 0,15 mmol), fosfato de potássio [K₃PO₄ 212,27g/mol 21,2g em 100 mL de água deionizada] (0,3 mL, 03 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (17 mg, 0,015 mmol), ácido 1H-pirazol-5-borônico (24 mg, 0,21 mmol) e DMA (1 mL) foi aquecida em forno de micro-ondas a 150°C por 30 min. Adicionou-se ácido acético (0,52 mL) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 20 min e depois, o produto bruto foi carregado num cartucho SCX e o cartucho foi lavado com metanol. Depois, o produto foi eluído com amônia 2M/metanol. O eluente foi concentrado em pressão reduzida e a mistura reagente bruta foi purificada por cromatografia em fase normal (SiO₂, eluição com acetato de etila/ciclo-hexano) para dar o composto título [A076]. Método de LCMS: 1, RT: 5,62 min, MI 493 [M+H].

Cloro-4-piperazin-1-il-8(1H-pirazol-3-il) -2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [141]

[0918] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-[5-cloro-8-(1H-pirazol-3-il)-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [A076] e HCl/dioxano (4N, 1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas. A mistura reagente bruta foi evaporada em pressão reduzida e o produto bruto carregado num cartucho

SCX-2 (1 g) e lavado com metanol. O produto foi liberado do cartucho usando uma solução de amônia 2M/metanol. A amônia/metanol eluente foi concentrada em pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativo (método A) para produzir o composto título. Método de LCMS: 1, RT: 1,98 min, MI 393 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$); 8,76-8,75 (3H, m), 8,50 (1H, s), 8,17 (2H, dd), 7,90 (1H, d), 6,67pm (1H, dd), 3,76 (4H, br s), 2,93 (2H, br s), 2,80 (2H, br s).
Síntese de 5-cloro-N,N-dimetil-4-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina [142]

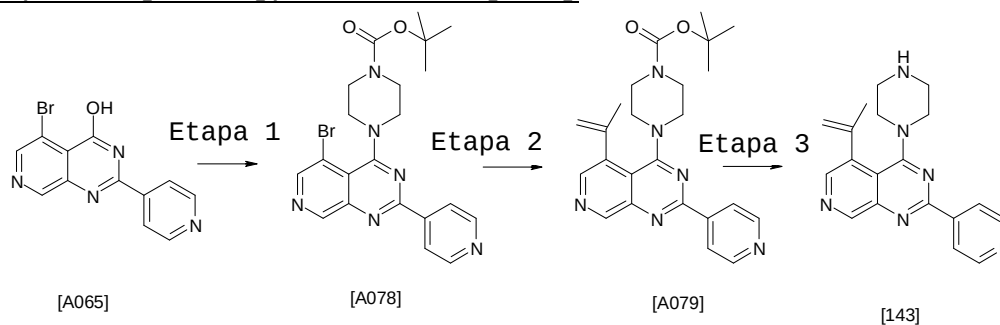


Terciobutil éster do ácido 4-(5-cloro-8-dimetilamino-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A077]

[0919] Aqueceu-se a 50°C num recipiente selado uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-[5-cloro-8-(1H-pirazol-3-il)-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [A075] (0,046 g, 0,1 mmol), DMF (2 mL) e dimetilamina em etanol (0,5 mL). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 24 h. A mistura reagente bruta foi evaporada em pressão reduzida para produzir o composto título [A077] que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação. Método de LCMS: 1, RT: 4,41 min, MI 470 [M+H].
 5-cloro-N,N-dimetil-4-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-8-amina [142]

[0920] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-(5-cloro-8-dimetilamino-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A077] (0,1 g, 0,22 mmol), DCM (3 mL) e HCl (1 mL de uma solução 4N em dioxano) foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura reagente bruta foi evaporada em pressão reduzida. Depois, o produto bruto foi carregado num cartucho SCX e o cartucho foi lavado com metanol. Depois o produto foi eluído com amônia 2M/metanol. Concentrou-se o eluente em pressão reduzida e a mistura reagente bruta foi purificada por cromatografia em fase normal (SiO₂, SP1 em cartucho de 4g em 0-15% MeOH/DCM) para dar o composto título. Método de LCMS: 1, RT: 5,40 min, MI 370 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d₆-DMSO): 8,73 (2H, dd), 8,22 (2H, dd), 7,97 (1H, s), 3,76-3,68 (2H, m), 3,56-3,49 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,95-2,87 (2H, m), 2,86-2,77 (2H, m).

[0921] Síntese de 5-isopropenil-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [143]



Etapa 1: Síntese de terciobutil éster do ácido 4-(5-bromo-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-piperazina-1-carboxílico [A078]

[0922] Uma mistura de 5-bromo-2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [A065] (0,74 g, 2,45 mmol) em DMF (15 mL), DIPEA (1,3 mL, 7,3 mmol) e DMAP (5 mg) foi agitada em

temperatura ambiente por 10 min. Adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,89 g, 2,94 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 80 min, depois, adicionou-se, em uma porção, Boc-piperazina (0,5g, 2,94 mmol) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se água (30 mL) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 20 min. Coletou-se o sólido resultante por filtração e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SP1 (cartucho de 25 g) em 0-10% MeOH/DCM (~20 volumes, 4 volumes em 10%MeOH/DCM)) para produzir o composto título [A078] (0,69g, rendimento de 60%). Método de LCMS: 1, RT: 5,83 min, MI 473 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d6-DMSO); 9,22 (1H, s), 8,78 (3H, m), 8,32 (2H, d), 3,79 (4H, br s), 3,61 (4H, br s), 1,41 (9H, br s).

Etapas 2: Síntese de terciobutil éster do ácido 4-(5-isopropenil-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A079]

[0923] Suspendeu-se terciobutil éster do ácido 4-(5-bromo-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-piperazina-1-carboxílico [A078] (0,2 mmol, 0,094g), fosfato de potássio (0,60 mmol, 0,127g), e pinacol éster do ácido isopropenil-borônico (0,30 mmol, 0,057 mL) em dioxano anidro (2 mL), num recipiente BIOTAGE de 5 mL em atmosfera de nitrogênio. Submeteu-se o recipiente a vácuo/pulverização com argônio (3 x) e depois se adicionou aduto de dicloro-[1,1'-bis(difenil fosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (0,01mmol, 0,008 g) e a reação foi selada e aquecida a 96°C por 18 horas. Resfriou-se a mistura reagente até temperatura ambiente em ar, adicionou-se sílica para cromatografia (1g) e se concentrou a mistura a vácuo para dar um pó marrom. Este foi

carregado seco num cartucho com sílica e purificado por cromatografia (SP1 0-10% MeOH/DCM 15 volumes) para produzir terciobutil éster do ácido 4-(5-isopropenil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A079] (85 mg) como um vidro marrom. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3): 9,31 (1H, s), 8,79 (2H, d), 8,50 (1H, s), 8,36 (2H, d), 5,40 (1H, s), 5,32 (1H, s), 3,58 (8H, br s), 2,21 (3H, s), 1,24 (9H, s). Método de LCMS: 1, RT: 5,66 min, MI 433 [M+H].

Etapas 3: Síntese de 5-isopropenil-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [143]

[0924] Numa solução de terciobutil éster do ácido 4-(5-isopropenil-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A079] (0,105 mmol, 0,045 g) em DCM (2 mL) em temperatura ambiente adicionou-se cloreto de hidrogênio (4N em dioxano, 1 mL), para obter uma suspensão espessa de cor marrom amarelado, que foi agitada de um dia para outro. Depois, concentrou-se a vácuo a mistura reagente, e o resíduo foi redissolvido em MeOH e lavado num cartucho SCX-2. O cartucho foi lavado com DCM e MeOH (1:1, total de 20 mL). Depois o SCX-2 foi lavado com amônia (2N em MeOH, 15 mL). As lavagens combinadas de amônia foram concentradas para dar um sólido marrom alaranjado que foi purificado por cromatografia de coluna (SP1 cartucho de 4g, 0-20% MeOH/DCM, 15 volumes) para produzir 5-isopropenil-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [143] (0,011g) como um vidro amarelo. NMR (^1H , 500MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) 9,15 (1H, s), 8,76 (2H, dd), 8,49 (1H, s), 8,31 (2H, dd), 5,40 (1H, s), 5,20 (1H, s), 3,56 (4H, br s), 2,79 (4H, t), 2,17 (3H, s). Método de LCMS: 1, RT: 1,88 min, MI 333 [M+H] LC-MS.

Exemplo 151. 5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-piridin-4-il-

pirido[3,4-d]pirimidina

151a) 1-(9H-fluoren-9-il-metil) éster do ácido 3-terciobutoxi-carbonilamino-pirrolidina-1,3-dicarboxílico:

[0925] Adicionou-se ácido terciobutoxi-carbonilamino-3-carboxílico (1,50 g, 6,50 mmol) numa solução de carbonato de sódio (1,65 g, 15,6 mmol) em água (16,7 mL, 926 mmol) e 1,4-dioxano (9 mL, 100 mmol). A solução resultante foi agitada e resfriada num banho de gelo. Na solução agitada adicionou-se uma solução de cloroformato de fluorenil-metila (1,76 g, 6,82 mmol) em 1,4-dioxano (13 mL, 160 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, despejada em água (300 mL) e extraída duas vezes com éter. A fase aquosa foi resfriada num banho de gelo e tratada lentamente com cloreto de hidrogênio em água 3M (7,80 mL, 23,4 mmol) para neutraliza-la. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (2 x), os orgânicos combinados foram secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi bombeado em alto vácuo por 4 h, deixando 3,12 g (106%) de espuma, que foi usada na etapa subsequente sem qualquer manipulação.

151b) 9H-fluoren-9-il-metil éster do ácido 3-terciobutoxi-carbonilamino-3-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico:

[0926] Em temperatura ambiente, adicionou-se dicarbonato de diterciobutila (655 mg, 3,00 mmol) numa mistura de 1-(9H-fluoren-9-il-metil) éster do ácido 3-terciobutoxi-carbonilamino-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (905 mg, 2,00 mmol) e piridina (0,324, 4,00 mmol) em 1,4 dioxano (5 mL, 60 mmol). Após 15 minutos, adicionou-se bicarbonato de amônio (0,474 g, 6,00 mmol), e se agitou a mistura reagente por 72 h. Adicionou-se água (10 mL) na massa sólida resultante e se turbilhonou. O sólido foi filtrado e enxaguado com liberdade.

Após secagem em ar, o sólido resultante foi secado a vácuo em temperatura ambiente. Obtiveram-se 1,12 g (124%) de sólido castanho claro. Usou-se o sólido na etapa subsequente sem qualquer manipulação.

151c) 3-terciobutiléster do ácido (3-carbamoil-pirrolidin-3-il)-carbâmico:

[0927] Suspendeu-se 9H-fluoren-9-il-metil éster do ácido 3-terciobutoxi -carbonilamino-3-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico (410 mg, 0,91 mmol) em metanol (5 mL, 100 mmol). Depois, em temperatura ambiente, adicionou-se piperidina pura (1 mL, 10 mmol). Após 16 horas, concentrou-se a reação em pressão reduzida e depois o resíduo foi submetido a alto vácuo de um dia para outro (para remover o máximo possível de piperidina), e se usou diretamente na etapa subsequente.

[0928] 151d): 5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (127 mg, 0,501 mmol), trietilamina (216 µL, 1,55 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (167 mg, 0,552 mmol), e 4-dimetilamino-piridina (6,9 mg, 0,057 mmol) em N,N-dimetil-formamida (2,0 mL, 26 mmol) foram agitados em temperatura ambiente por 1 h. Observou-se dissolução gradual de material de partida, e sulfonato intermediário observado por HPLC. Depois, adicionou-se terciobutil éster do ácido (3-carbamoil-pirrolidin-3-il)-carbâmico (126 mg, 0,550 mmol) como uma solução em N,N-dimetil-formamida e se agitou a reação em temperatura ambiente. Após 45 minutos concentrou-se a reação em pressão reduzida que foi depois dividida entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com 3 mL de HCl 1N. Na solução aquosa, adicionou-se pequena quantidade de DMSO e se purificou duas vezes com HPLC em fase reversa. As frações mais puras de cada

produto majoritário foram combinadas e liofilizadas. Obtiveram-se 32 mg (15%) de liofilizado amarelo do material terciobutil éster do ácido [3-carbamoil-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico (LC/MS: M+H= 466,2). Obtiveram-se, também, 35 mg (22%) de produto lateral 5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina (LC/MS: M+H= 322,1), que foi gerado de precipitado deixado da preparação de material de partida terciobutil éster do ácido [3-carbamoil-pirrolidin-3-il]-carbâmico. O terciobutil éster do ácido [3-carbamoil-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico foi usado na reação subsequente sem qualquer manipulação.

Exemplo 152.3 ácido 3-amino-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-pirrolidina-3-carboxílico

[0929] Ao terciobutil éster do ácido [3-carbamoil-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbâmico (30 mg, 0,06 mmol) adicionou-se, em temperatura ambiente, uma solução de ácido trifluoracético (1 mL, 10 mmol) em cloreto de metileno (2 mL, 30 mmol). Após 30 minutos, a mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida e depois, o resíduo foi triturado com Et₂O para dar um sólido. O sólido foi filtrado e lavado com Et₂O. Obtiveram-se 17 mg do composto título como um sólido (LC/MS: +H= 366,1).

Exemplo 153 Fenilamida do ácido 3-amino-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-pirrolidina-3-carboxílico

[0930] 153a) 9H-fluoren-9-il-metil éster do ácido 3-terciobutoxi-carbonilamino-3-fenil-carbamoil -pirrolidina-1-

carboxílico: Adicionou-se cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida (575 mg, 3,00 mmol) numa mistura de 1-(9H-fluoren-9-il-metil) éster do ácido 3-terciobutoxi-carbonilamino-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (905 mg, 2,00 mmol), 1-hidroxi-benzotriazol (2,70E2 mg, 2,00 mmol) e anilina (228 µL, 2,50 mmol) em tetraidrofurano (25 mL, 310 mmol). Após 10 minutos, adicionou-se N,N-dimetil-formamida (10 mL, 100 mmol) para facilitar a dissolução. Após 1,5 h, concentrou-se a mistura reagente em pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre EtOAc (2 x) e solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em pressão reduzida para produzir 0,97 g (92%) de espuma (LC/MS: M+H=528,1), que foi usada na etapa subsequente sem qualquer manipulação adicional.

[0931] 153b) Terciobutil éster do ácido (3-fenil-carbamoil-pirrolidin-3-il)-carbâmico: Combinou-se 9H-fluoren-9-il-metil éster do ácido 3-terciobutoxi-carbonilamino-3-fenil-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico (960 mg, 1,8 mmol) com metanol (10 mL, 200 mmol). Depois, em temperatura ambiente, adicionou-se piperidina pura (2 mL, 20 mmol) e se agitou a reação por 72 h. A mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida e se obteve uma massa sólida. A amostra inteira foi triturada com Et₂O, filtrada e o sólido foi enxaguado com Et₂O. Após secagem em ar, restou 0,55 g (99%) de sólido castanho claro. Este material foi usado em reação subsequente sem manipulação adicional.

[0932] 153c) Terciobutil éster do ácido [1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-3-fenil-carbamoil-pirrolidin-3-il]-carbâmico: Em temperatura ambiente, agitou-

se por 1 h uma mistura de 5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (254 mg, 1,00 mmol), trietilamina (431 μ L, 3,10 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (334 mg, 1,10 mmol), e 4-dimetilamino-piridina (14 mg, 0,11 mmol) em N,N-dimetil-formamida (4,0 mL, 52 mmol). Adicionou-se terciobutil éster do ácido (3-fenil-carbamoil-pirrolidin-3-il)-carbâmico puro (335 mg, 1,10 mmol) e se agitou a reação em temperatura ambiente de um dia para outro. Depois a reação foi concentrada em pressão reduzida e dividida entre EtOAc e água. Antes de se separar as camadas executou-se uma filtração para eliminar o problema causado por precipitado sólido entra as camadas. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em pressão reduzida para dar 500 mg de produto bruto. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (3,6 mL), filtrado, e purificado via HPLC preparativo em fase reversa. O sólido da solução foi filtrado, e enxaguado com água. Após secagem em ar, restaram 50 mg (9%) de sólido cor de marfim (LC/MS: M+H= 542,1). O sólido foi usado na etapa seguinte sem manipulação adicional.

[0933] 153d) Em temperatura ambiente, dissolveu-se terciobutil éster do ácido [1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-3-fenil-carbamoil-pirrolidin-3-il]-carbâmico (50,0 mg, 0,0923 mmol) em cloreto de metileno (2,0 mL, 31 mmol). Depois adicionou-se ácido trifluór-acético puro (1,0 mL, 13 mmol). Após 2,5 h, a reação foi concentrada em pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 0,80 mL de DMSO, filtrado, e purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações mais puras foram combinadas e liofilizadas. Obtiveram-se 32 mg (78%) do composto título liofilizado amarelo (LC/MS: M+H= 442,1).

Exemplo 154. [(S)-1-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida
do ácido 4-amino-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-
d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico

[0934] 154a) Metil éster do ácido 4-terciobutoxi-carbonilamino-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico: Combinaram-se 5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (254 mg, 1,00 mmol), trietilamina (0,432 mL, 3,10 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (334 mg, 1,10 mmol), e 4-dimetilamino-piridina (14 mg, 0,11 mmol) em N,N-dimetil-formamida (2.0 mL, 26 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente. Após 45 minutos, adicionou-se metil éster do ácido 4-terciobutoxi-carbonilamino-piperidina-4-carboxílico (284 mg, 1,10 mmol; fornecedor= Oakwood) puro e se agitou de um dia para outro. A mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida e o resíduo dividido entre CH₂Cl₂ e água. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em pressão reduzida. O resíduo resultante (380 mg, 77%) foi usado em etapas subsequentes sem manipulação adicional.

[0935] 154b) Ácido 4-terciobutoxi-carbonilamino-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico: Combinou-se uma solução de hidróxido de lítio (180 mg, 7,5 mmol) em água (3 mL, 200 mmol) com uma solução de metil éster do ácido 4-terciobutoxi-carbonilamino-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico (370 mg, 0,75 mmol) em metanol (10 mL, 200 mmol). Agitou-se a solução em temperatura ambiente por 16 horas. Após resfriamento, a mistura reagente foi tratada com solução aquosa 1M de cloreto

de hidrogênio (7,5 mL, 7,5 mmol), depois concentrada retirando o máximo de MeOH deixando principalmente água como solvente. O sólido resultante foi filtrado e concentrado. Obtiveram-se 292 mg. Adicionaram-se 2,5 mL de DMSO. Depois, adicionaram-se 2,5 mL de DMSO. Depois purificou-se via HPLC preparativo em fase reversa, e as frações mais puras foram liofilizadas e produziram 45 mg (12%) do produto desejado como um liofilizado amarelo, que foi usado em etapas subsequentes sem manipulação adicional.

[0936] 154c) terciobutil éster do ácido [4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propil-carbamoil]-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-carbâmico:

Combinou-se o ácido 4-terciobutoxi-carbonilamino-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico (30,0 mg, 0,0624 mmol) com N,N-dimetil-formamida (1 mL, 10 mmol), depois se adicionou 1-hidroxi-benzotriazol (8,44 mg, 0,0624 mmol) e cloridrato de (S)-3-amino-3-(4-cloro-fenil)-propan-1-ol (27,7 mg, 0,125 mmol; Fornecedor = Oakwood) seguido por cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida (35,9 mg, 0,187 mmol). Após 3 horas a reação foi concentrada em pressão reduzida. Depois o resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Usou-se o resíduo bruto na etapa subsequente sem manipulação adicional.

[0937] 154d) Em temperatura ambiente, dissolveu-se terciobutil éster do ácido [4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propil-carbamoil]-1-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-carbâmico (70 mg, 0,1 mmol) em cloreto de metileno (2,0 mL). Depois, adicionou-se

ácido triflúor-acético puro (1,0 mL, 13 mmol). Após 2 horas, a reação foi concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 1 mL de DMSO, filtrado, e purificado via HPLC preparativa em fase reversa. As frações mais puras foram combinadas e liofilizadas de um dia para outro. Obtiveram-se 15 mg (20%) do composto título como um liofilizador amarelo (LC/MS: M+H= 548,1).

Exemplo 155. Metil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-2-carboxílico

[0938] 155a) 1-terciobutil-2-metil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1,2-dicarboxílico: Em temperatura ambiente, agitaram-se por 2 horas, 5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (508 mg, 2,00 mmol), trietilamina (863 µL, 6,19 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (668 mg, 2,20 mmol), e 4-dimetilamino-piridina (28 mg, 0,23 mmol) em N,N-dimetil-formamida (10 mL). Observou-se dissolução gradual de material de partida e um consideravelmente escurecimento da solução. Adicionou-se 1-terciobutil-2-metil éster do ácido piperazina-1,2-dicarboxílico (536 mg, 2,20 mmol) e se agitou em temperatura ambiente por duas horas. Adicionou-se água, e o produto sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água e secado. Obtiveram-se 448 mg (47%) de produto sólido castanho claro, que foi usado em etapas subsequentes sem manipulação adicional.

[0939] 155b) Em temperatura ambiente dissolveu-se 1-terciobutil-2-metil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1,2-dicarboxílico (50 mg, 0,1 mmol) em cloreto de metileno (2,0 mL). Depois

adicionou-se ácido triflúor-acético puro (1,0 mL, 13 mmol). Após 2,5 horas a solução reagente foi concentrada em pressão reduzida. Depois, dissolveu-se o resíduo em 1 mL de DMSO e ele foi purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas de um dia para outro. Obtiveram-se 23 mg (60%) do composto título como um liofilizador amarelo (LC/MS: M+H= 381,1).

Exemplo 156. Fenilamida do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-2-carboxílico

[0940] 156a) Terciobutil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-2-fenil-carbamoil-piperazina-1-carboxílico: Em temperatura ambiente combinou-se 1-terciobutil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1,2-dicarboxílico (77,0 mg, 0,165 mmol) com N,N-dimetil-formamida (3 mL). Depois, adicionaram-se 1-hidroxi-benzotriazol (22,3 mg, 0,165 mmol), 4-metil-morfolina (36,3 µL, 0,330 mmol) e anilina (22,6 µL, 0,247 mmol) seguido por cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida (94,9 mg, 0,495 mmol). Após duas horas a mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dividido entre EtOAc e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi dissolvido em 0,95 mL de DMSO, filtrado e purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas para produzir 42 mg (47%) de produto desejado como um liofilizador amarela (LC/MS: M+H= 542,2).

[0941] 156b) Combinou-se ácido triflúor-acético (1 mL, 10 mmol) e cloreto de metileno (2 mL, 30 mmol) com terciobutil

éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il) -2-fenil-carbamoil-piperazina-1-carboxílico (42,0 mg, 0,0775 mmol) em temperatura ambiente. Após 1,5 h a solução reagente foi concentrada em pressão reduzida, após o que o resíduo resultante foi dissolvido em 1,3 mL de DMSO, filtrado, e purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações foram combinadas e liofilizadas de um dia para outro para produzir 29 mg (85%) do composto título como um liofilizado amarelo (LC/MS: M+H= 442,1).

Exemplo 157. Benzilamida do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-2-carboxílico

[0942] 157a) Terciobutil éster do ácido 2-benzil-carbamoil-4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico: Em temperatura ambiente combinou-se 1-terciobutil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1,2-dicarboxílico (77,0 mg, 0,165 mmol) com N,N-dimetil-formamida (3 mL). Depois, adicionaram-se 1-hidroxi-benzotriazol (22,3 mg, 0,165 mmol), 4-metil-morfolina (36,3 µL, 0,330 mmol) e benzilamina (27,0 µL, 0,247 mmol) seguido por cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida (94,9 mg, 0,495 mmol). Após 1,5 h, a mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida e se dividiu o resíduo resultante entre EtOAc e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi dissolvido em 0,85 mL de DMSO, filtrado, e depois purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas para produzir 48 mg (52%) de produto desejado como um liofilizado amarelo (LC/MS: M+H= 556,2).

[0943] 157b) Combinou-se uma solução de ácido trifluor-acético (1 mL, 10 mmol) em cloreto de metileno (2 mL, 30 mmol) com terciobutil éster do ácido 2-benzil-carbamoil-4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (47,0 mg, 0,0846 mmol) em temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura foi concentrada em pressão reduzida. Depois, o resíduo foi dissolvido em 1,15 mL de DMSO, filtrado, e purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas para produzir 38 mg (99%) do composto título como um liofilizado amarelo (LC/MS: M+H= 456,1).

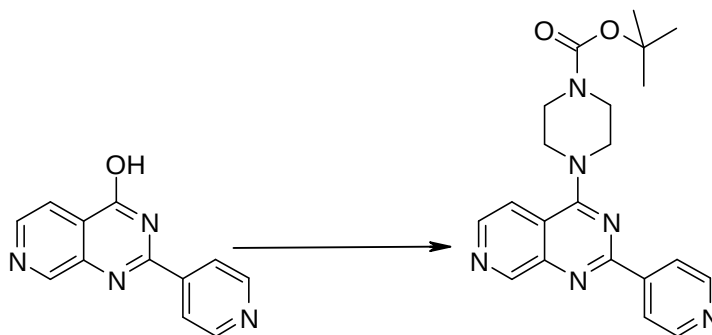
Exemplo 158. Fenetil-amida do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-2-carboxílico

[0944] 158a) Terciobutil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-2-fenetil-carbamoil-piperazina-1-carboxílico: Em temperatura ambiente, combinou-se 1-terciobutil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1,2-dicarboxílico (77,0 mg, 0,165 mmol) com N,N-dimetil-formamida (3 mL, 30 mmol). Depois, adicionaram-se 1-hidroxi-benzotriazol (22,3 mg, 0,165 mmol), 4-metil-morfolina (36,3 µL, 0,330 mmol) e fenetilamina (31,1 µL, 0,248 mmol) seguido por cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida (94,9 mg, 0,495 mmol). Após 16 h, a mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida e se dividiu o resíduo resultante entre EtOAc e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi dissolvido em 0,9 mL de DMSO, filtrado e purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas

para produzir 53 mg (56%) de produto desejado como um liofilizado amarelo (LC/MS: M+H= 570,2).

[0945] 158b) Combinou-se uma solução de ácido trifluoracético (1 mL, 10 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) com terciobutil éster do ácido 4-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-2-fenetil-carbamoil-piperazina-1-carboxílico (48,2 mg, 0,0846 mmol) em temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura foi concentrada em pressão reduzida. Depois, o resíduo foi dissolvido em 1,2 mL de DMSO, filtrado, e purificado via HPLC preparativo em fase reversa. As frações desejadas foram combinadas e liofilizadas para produzir 38 mg (96%) do composto título como um liofilizado amarelo (LC/MS: M+H= 470,2).

Síntese de terciobutil éster do ácido 4-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A080]



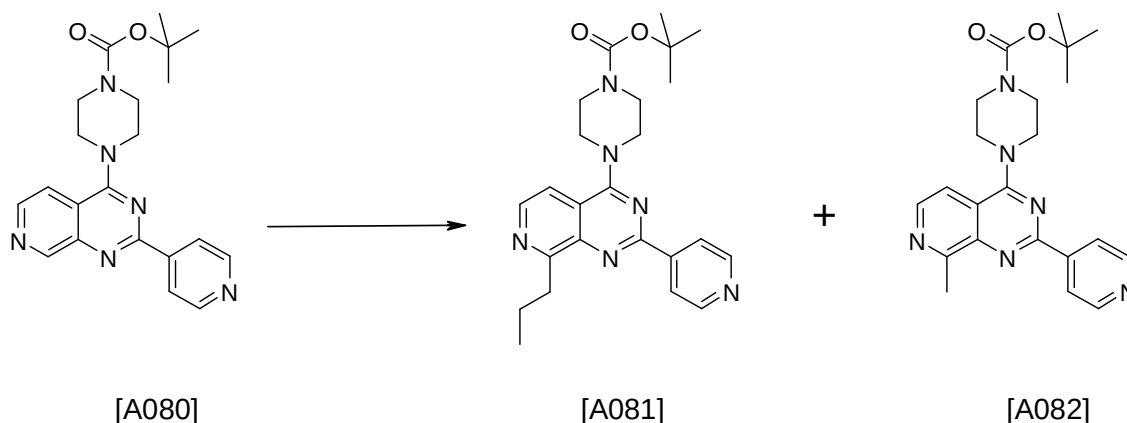
[A001]

[A080]

[0946] Uma mistura de 2-piridin-4-il-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona [A001] (1,0g, 4,5 mmol), DMF (30 mL) e DIPEA (2,35 mL, 13,5 mmol) foi agitada em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se DMAP (5 mg) seguido por cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (1,64g, 5,4 mmol) e se agitou a mistura por 2 horas. Adicionou-se 1-Boc-piperazina (0,83 g, 4,5 mmol) e se agitou a mistura em

temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se água (50 mL), e a mistura foi agitada por 20 min, filtrada e lavada com água (3 x). O sólido foi dissolvido em DCM (50 mL) e secado (MgSO_4), filtrado e evaporado em pressão reduzida para dar o composto título (1,2g, rendimento de 68%) que foi usado bruto na etapa seguinte sem qualquer purificação.

Síntese de terciobutil éster do ácido 4-(8-propil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A081] e de terciobutil éster do ácido 4-(8-metil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A082]



[0947] Numa solução de terciobutil éster do ácido 4-(2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A080] (0,196g, 0,5 mmol), butiraldeído (0,090 mL, 1,0 mmol), ácido sulfúrico concentrado (0,054 mL, 1,0 mmol) e sulfato de ferro heptaidratado (0,04g, 0,15 mmol) em DMSO (5 mL) adicionou-se, gota a gota, peróxido de hidrogênio (solução aquosa a 35%, 0,146 mL, 1,5 mmol) durante 2 min. Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Depois, adicionou-se água (5 mL) e a mistura foi alcalinizada por adição, gota a gota, de NaOH (1N) até f ~7-8. Depois, a mistura foi extraída com DCM (3 x). Os

orgânicos foram combinados e lavados com água (1 x), salmoura (1 x), secados (MgSO_4), filtrados e evaporados em pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (coluna de SiO_2 , ISCO, eluindo com 50-90% EtOAc/ciclohexano em 120 g de coluna) para dar: terciobutil éster do ácido 4-(8-propil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (46 mg): método de LCMS: 5, RT: 5,79 min, MI 435 [M+H]; NMR de ^1H (^1H , CDCl_3 , 500MHz), 8,77 (2H, dd), 8,50 (1H, d), 8,38 (2H, dd), 7,46 (1H, d), 3,91-3,89 (4H, m), 3,71-3,69 (4H, m), 3,49 (2H, dd), 2,00-1,92 (2H, dq), 1,51 (9H, s), 1,09 (3H, t) e terciobutil éster do ácido 4-(8-metil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (44 mg) como um vidro incolor: Método de LCMS: 5, RT: 5,11 min, MI 407 [M+H]; NMR de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) 8,78 (2H, dd), 8,46 (1H, d), 8,39 (2H, dd), 7,47 (1H, d), 3,91-3,89 (4H, m), 3,71-3,69 (4H, m), 3,09 (3H, s), 1,51 (9H, s).

Exemplo 159. 4-piperazin-1-il-8-propil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina

[0948] Uma mistura de ácido 4-(8-propil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A081] (0,046g, 0,105 mmol), DCM (3 mL) e HCl (4N em dioxano, 1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 90 min. A mistura foi evaporada em pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em metanol e adicionado num cartucho SCX-2 (10 g), lavado com DCM/MeOH (1:1, 10 mL) e MeOH (20 mL), depois eluído com amônia (7N em metanol, 30 mL). As lavagens com amônia foram evaporadas em pressão reduzida para dar o composto título (34 mg, rendimento de 75%) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 2,0 min, MI 335 [M+H]. NMR de

^1H (d6-DMSO, 500MHz), 8,76 (2H, dd), 8,45 (1H, d), 8,32 (2H, dd), 7,71 (1H, d), 3,89 (4H, t), 3,37 (2H, t), 2,95 (4H, t), 1,86 (2H, dq), 0,99 (3H, t).

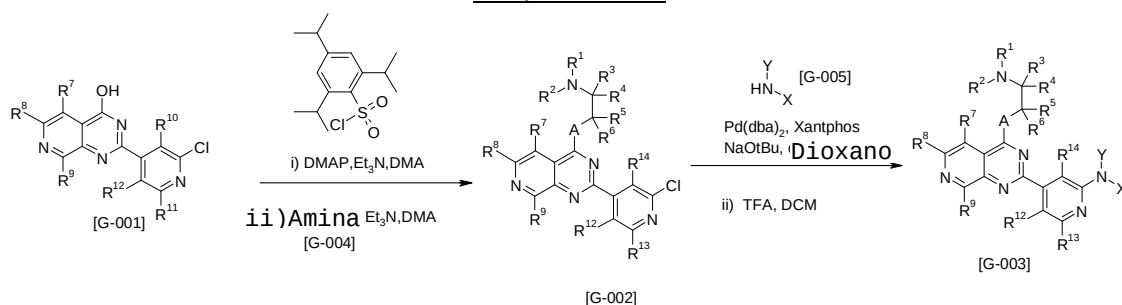
Exemplo 160. 8-metil-4-piperazin-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina

[0949] Uma mistura de ácido 4-(8-metil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [A082] (0,045g, 0,11 mmol), DCM (3 mL) e HCl (4N em dioxano, 1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 90 min. A mistura foi evaporada em pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em metanol e adicionado num cartucho SCX-2 (10 g), lavado com DCM/MeOH (1:1, 10 mL) e MeOH (20 mL), depois eluído com amônia (7N em metanol, 30 mL). As lavagens com amônia foram evaporadas em pressão reduzida para dar o composto título (29 mg, rendimento de 75%) como uma goma marrom. Método de LCMS: 5, RT: 2,17 min, MI 307 [M+H]. NMR de ^1H (d6-DMSO, 500MHz), 8,76 (2H, dd), 8,40 (1H, d), 8,33 (2H, dd), 7,70 (1H, d), 3,88 (4H, t), 2,94-2,92 (4H, m), 2,93 (3H, s).

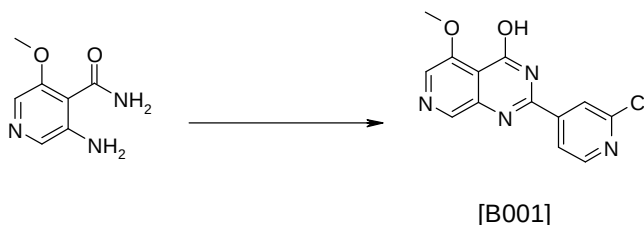
Síntese geral de derivados substituídos de 2-amino piridila substituído 2-(2-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amina de fórmula geral [G-003] Esquema B1

[0950] Preparam-se derivados de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] amina de fórmula geral [G-002] pela reação de um derivado de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [G-001] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma base de alquilamina terciária tal como Et_3N , DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP. Depois, o 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído-

2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfônico intermediário reagiu com um derivado amino primário ou secundário de fórmula geral [G-004] num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma base de amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. O derivado de 2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d] amina de fórmula geral [G-002] foi envolvido numa reação do tipo Buchwald utilizando uma amina apropriada de fórmula [G-005], um catalisador de paládio tal como Pd(dba)₂ ou Pd(OAc)₂, um ligante tal como XANTPHOS e uma base tal como NaOtBu ou Cs₂CO₃ num solvente polar tal como dioxano ou uma combinação de dioxano e DMA em alta temperatura por aquecimento térmico ou por uso de reator de micro-ondas para produzir derivados substituídos de 2-amino piridila substituído 2-(2-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amina de fórmula geral [G-003]. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna e os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA ou HCl num solvente tal como DCM, DCE ou 1,4-dioxano ou por resinas de ácido sulfônico de liberação e prisão tal como ácido toluenossulfônico apoiado em polímero e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia em fase normal ou HPLC preparativo em fase reversa.

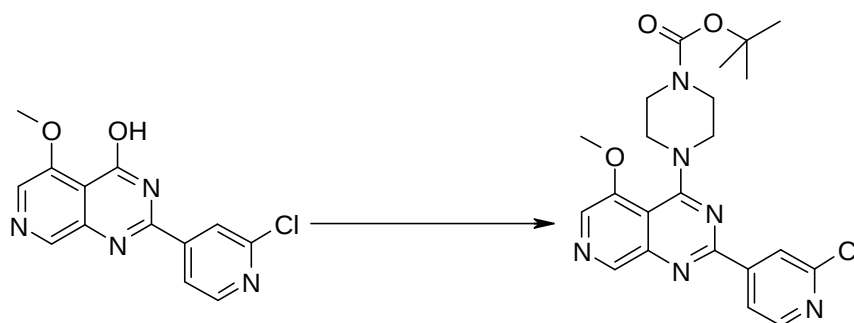
Esquema B1

Síntese de [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenil-amina [200]



2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [B001]

[0951] Em temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio, adicionou-se NaOMe (0,08 g, 1,46 mmol) numa solução de 2-cloro-4-piridina-carbonitrila (0,97 g, 7,03 mmol) em MeOH (35 mL) e se agitou por 60 min. Depois, adicionou-se, gota a gota (via seringa), uma solução de ácido 3-amino-5-metoxi-isonicotínico (1 g, 5,86 mmol) em MeOH (15 mL) na mistura marrom escuro durante 5-10 min. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e depois, de um dia para outro a 85°C. Após resfriamento, o sólido foi filtrado e lavado com metanol e usado sem purificação adicional para produzir o composto título [B001] (0,97 g, rendimento de 57%). Método de LCMS: 5, RT: 6,32 min, MI 287,34 [M+H].



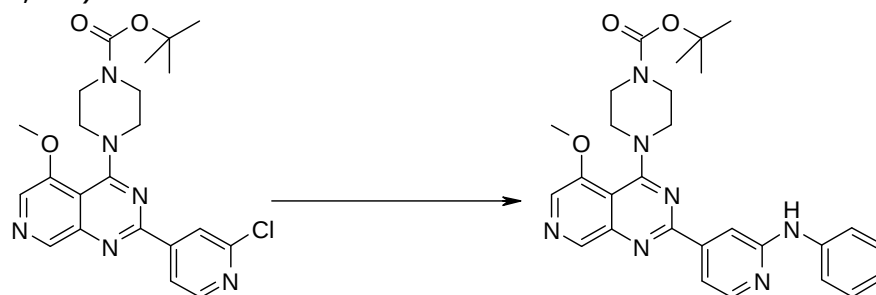
[B001]

[B002]

Terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B002].

[0952] Uma mistura de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [B001] (0,58 g, 2 mmol), DMA anidro (5 mL), trietilamina (0,58 mL, 4 mmol) e DMAP (20 mg, 0.16 mmol) foi submetida a ultrassom por 10 min, e depois agitada em temperatura ambiente por 10 min. Adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,67 g, 2,2 mmol) e a mistura foi submetida a ultrassom por 5 min e depois agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Durante este tempo o material formou uma solução viscosa. Adicionou-se uma solução de Boc-piperazina (0,56 g, 3 mmol) em DMA anidro (1 mL) e a mistura reagente foi extraída com DCM (2 x 30 mL). Os extratos foram combinados e lavados com água (20 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL) e água (20 mL), secados (MgSO₄), filtrados e evaporados em pressão reduzida para dar um óleo amarelo claro que foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho de SiO₂ de 50 g, gradiente de 100% de EtOAc até 95% de EtOAc: 5% de MeOH) para dar o composto título [B002] como um sólido incolor (0,22 g, rendimento de 24%).

Método de LCMS: 5, RT: 10,86 min, MI 457 [M+H]; NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3); 9,0 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,28 (1H, 1H, d), 8,23 (1H, s), 3,70 (4H, br s), 3,64 (4H, br s), 1,50 (9H, s).



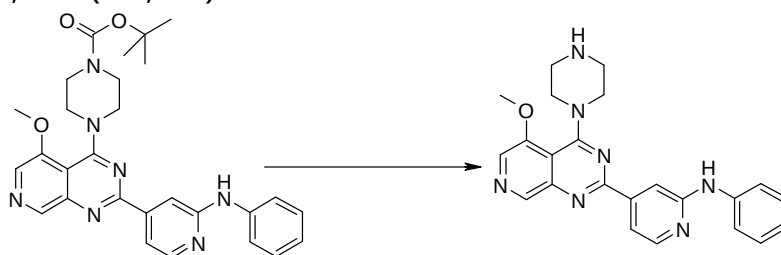
[B002]

[B003]

Terciobutil éster do ácido 4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B003]

[0953] Adicionou-se uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B002] (0,100 g, 0,22 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (10 mg, 0,013 mmol), XANTPHOS (17,5 mg, 0,025 mmol), NaOtBu (43 mg, 0,440 mmol) e dioxano anidro (4 mL) num recipiente de micro-ondas. Depois adicionou-se anilina e o recipiente foi selado e aquecido a 150°C por 20 min. Adicionou-se água (10 mL) e a mistura reagente foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos foram combinados, lavados com água (10 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e água (10 mL), secados com MgSO_4 , filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo claro, que foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho de SiO_2 de 25 g, gradiente de 100% de EtOAc até 95% de EtOAc: 5% de MeOH) para dar o composto título [B003] como um sólido incolor (0,04 g, rendimento de

36%). Método de LCMS: 5, RT: 7,80 min, MI 514 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3) 8,93 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,41 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,58 (5H, m), 6,55 (1H, br s), 3,63 (4H, m), 3,57 (4H, m), 1,49 (9H, s).

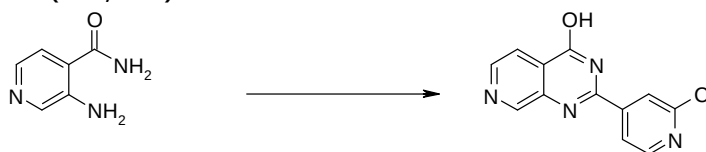


[B003]

[200]

[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenil-amina [200]

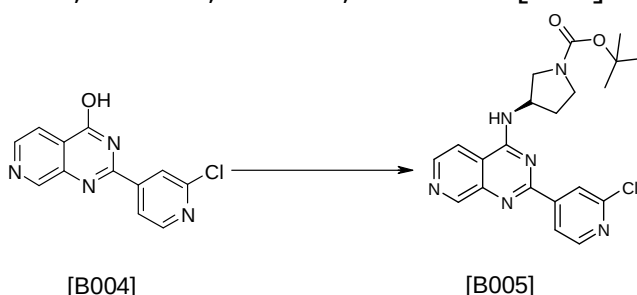
[0954] Numa mistura de terciobutil éster do ácido 4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B003] (0,040 g, 0,080 mmol) em DCM (1 ml) adicionou-se TFA (1 mL) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 2 horas. Após o término a mistura reagente bruta foi diluída com DCM (5 mL) e vertida num cartucho SCX-2 de 1 g e lavada com DCM e MeOH antes de eluir com NH_3 2N/MeOH que foi evaporada para dar um óleo amarelo claro, que foi evaporado num evaporador GENEVAC para dar um sólido amarelo claro (25 mg). Método de LCMS: 5, RT: 3,12 min, MI 414,22 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$); 9,32 (1H, br s), 8,8 (1H, s), 8,29 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,64 (1H, d), 7,29 (2H, m), 6,88 (2H, m), 4,04 (3H, s), 3,64 (4H, m), 2,88 (4H, m).



[B004]

2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [B004]

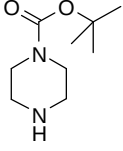
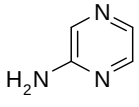
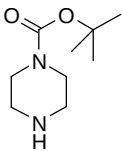
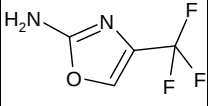
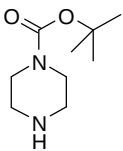
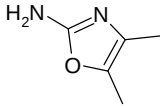
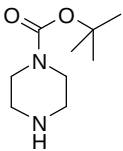
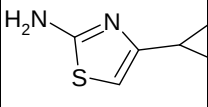
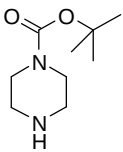
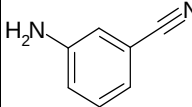
[0955] Numa solução de 2-cloro-4-piridina-carbonitrila (2,18g, 15,77 mmol) em TF seco (20 mL) adicionou-se metil éster do ácido 3-amino-isonicotínico (2 g, 13,1 mmol) seguido por t-pentóxido de potássio (15,5 mL, 26.3 mmol, 1,7M em tolueno). Agitou-se a reação em temperatura ambiente de um dia para outro. Coletou-se o precipitado para produzir o composto título que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 4,05 min, MI 259 [M+H].

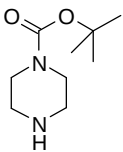
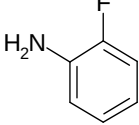
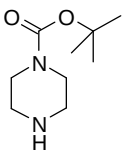
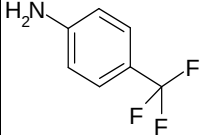
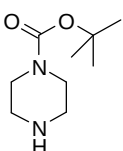
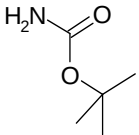
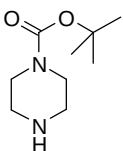
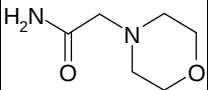


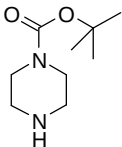
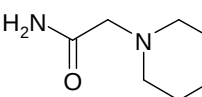
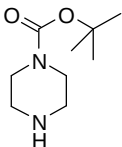
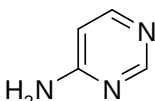
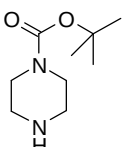
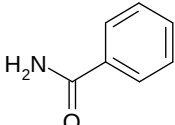
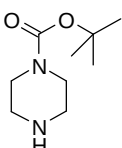
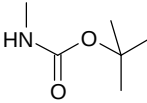
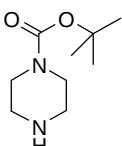
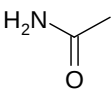
Terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico
[B005]

[0956] Uma mistura de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol [B003] (1 g, 3,86 mmol), DMA anidro (10 mL), trietilamina (1,1 mL, 7,73 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (1,29 g, 3,25 mmol), e DMAP (47 mg, 0,386 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 1 h e se adicionou terciobutil éster do ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (940 mg, 5,02 mmol). Agitou-se a mistura reagente de um dia para outro e o solvente foi evaporado em pressão reduzida. Adicionaram-se DCM e Et₂O e o sólido resultante foi coletado e usado sem purificação adicional na etapa seguinte. Método de LCMS: 5, RT: 6,19 min, MI 427 [M+H].

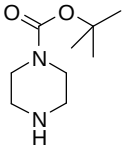
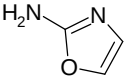
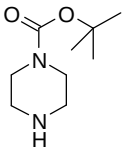
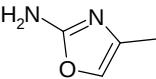
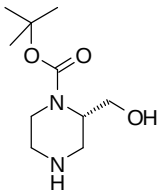
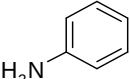
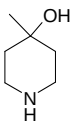
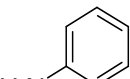
[0957] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B1] (Exemplo 1):

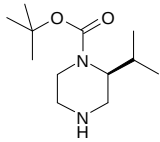
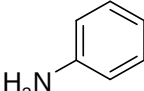
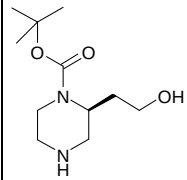
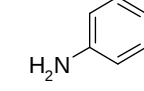
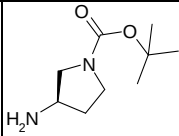
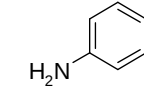
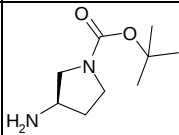
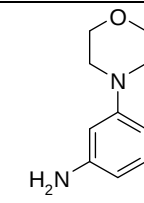
Ex	SM [G-002]	Amina	Anilina	Análise		Nome
				LCMS	NMR	
201	[B003]			Método 1, RT: 1,91 min, MI: 416,17 [M+H]	(¹ H, 300MH, CDCl ₃) 10,22 (1H, m), 9,16 (1H, m), 8,82 (1H, m), 7,72 (1H, m), 8,43 (1H, m), 8,33 (1H, m), 8,30 (1H, m), 8,26 (1H, m), 7,85 (1H, m), 4,10 (3H, s), 3,71 (4H, m), 2,96 (4H, m)	[4- (5-metoxi-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina
202	[B003]			Método : 1, RT: 3,27 min, MI: 473,2 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,35 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,53 (1H, m), 8,46 (1H, d), 8,42 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 4,09 (3H, s), 3,93 (4H, m, br), 3,27 (4H, m, br)	[4- (5-metoxi-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-trifluór metil-oxazol-2-il)-amina
203	[B003]			Método : 1, RT: 2,40 min, MI: 433,1 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,55 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,31 (1H, s), 7,84 (1H, d), 4,06 (3H, s), 3,68 (4H, m), 2,90 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,01 (3H, s)	(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
204	[B003]			Método 1, RT: 3,73 min, MI: 461,20 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,68 (1H, s, br), 9,56 (2H, s, br), 8,96 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,88 (1H, dd), 4,10 (3H, s), 3,96 (4H, m), 3,32 (1H, m), 3,27 (4H, m), 0,86 (2H, m), 0,80 (2H, m)	(4-ciclopropil-tiazol-2-il) -[4-(5-metoxi -4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]amina
205	[B003]			Método 1, RT: 3,47 min, MI: 439,2	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,82 (1H, s), 9,10 (1H, s, br), 8,89 (1H, s), 8,41 (2H, s, br), 8,40 (1H, s), 7,97	3-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-

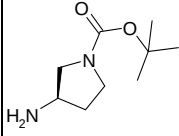
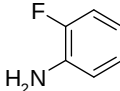
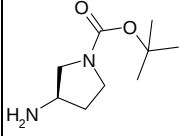
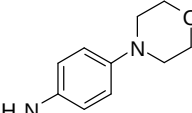
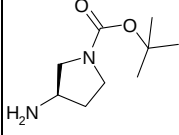
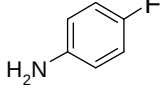
				[M+H]	(1H, s), 7,89 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,32 (1H, d), 4,09 (3H, s), 3,90 (4H, m), 3,31 (4H, m)	il)-piridin-2-il amino] benzonitrila
206	[B003]			Método 1, RT: 2,69 min, MI: 482,03 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 8,95 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,20 (1H, dt), 8,01 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,21 (1H, ddd), 7,14 (1H, td), 7,01-6,99 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,65 (4H, m, br), 2,87 (4H, m, br)	(2-flúor - fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]amina
207	[B003]				(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,83 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,36 (1H, s), 7,98 (2H, s), 7,96 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,61 (2H, d), 4,07 (3H, s), 3,79 (4H, m, br), 3,11 (4H, m, br)	[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(4-triflúor metil-fenil)-amina
208	[B003]			Método 1, RT: 3,51 min, MI: 338,2 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 8,78 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,41 (1H, d), 6,10 (2H, s, br), 4,06 (3H, s), 3,66 (4H, m, br), 2,95 (4H, m, br)	4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amina
209	[B003]			Método 1, RT: 1,80 min, MI: 465,2 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 10,11 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,05 (1H, d), 4,08 (3H, s), 3,80 (4H, m, br), 3,64 (4H, t, br), 3,23 (2H, s), 3,15 (4H, m, br), 2,55 (4H, m, br)	N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il - pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

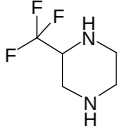
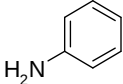
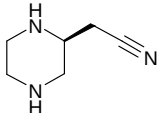
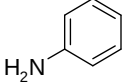
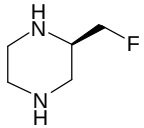
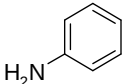
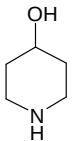
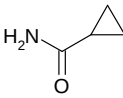
210	[B003]			Método 1, RT: 1,51 min, MI: 463,2 [M+H]	¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,19 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,10 (1H, d), 4,11 (3H, s), 3,77 (4H, m), 3,19 (2H, s), 3,01 (4H, m), 2,59 (4H, m), 1,73-1,69 (4H, m), 1,52 (2H, m)	N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il] -2-piperidin-1-il - acetamida
211	[B003]			Método 1, RT: 2,05 min, MI: 416,14 [M+H]	¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 10,42 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,75 (2H, s), 8,45 (2H, d), 8,35 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,90 (1H, dd), 4,08 (3H, s), 3,73 (4H, m), 2,98 (4H, m)	[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il 00-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il] - pirimidin-4-il - amina
212	[B003]			Método 1, RT: 2,69 min, MI: 442,13	¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,17 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,33 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,09-8,05 (3H, m), 7,62-7,59 (1H, m), 7,54-7,51 (2H, m)	N-[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il]-benzamida
213	[B003]			Método 1, RT: 3,98 min, MI: 352,3 [M+H]	¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 8,80 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,39 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,05 (3H, s), 3,71 (4H, m), 3,03 (4H, m), 2,81 (3H, d)	[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il -pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il] - metilamina
214	[B003]			Método 1, RT: 2,33 min, MI: 380,18 [M+H]	¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 10,58 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,29 (1H, s), 7,97 (1H, d), 4,05 (3H, s), 3,63 (4H, m), 3,15 (1H, d, br), 2,87 (4H, m), 2,12 (3H, s)	N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il -pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il] - acetamida

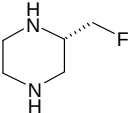
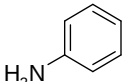
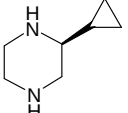
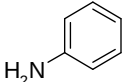
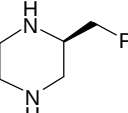
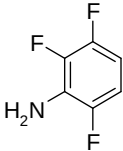
215	[B003]			Método 1, RT: 3,87 min, MI: 395,11 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 10,58 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,32 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 4,79 (1H, d), 4,06 (3H, s), 4,00 (1H, m, br), 3,81 (1H, m, br), 3,39 (3H, m, br), 2,12 (3H, s), 1,89 (2H, d, br), 1,56 (2H, m, br).	N- {4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il) -5-metoxi-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il] - piridin-2-il} - acetamida
216	[B003]			Método 1, RT: 2,66 min, MI: 406,13 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 8,28 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,26 (1H, dd), 3,32 (3H, s), 2,99 (4H, m), 2,27 (4H, m), 1,13 (1H, m), 0,22 (2H, m), 0,12 (2H, m)	[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]amida do ácido ciclopropano carboxílico
217	[B003]			Método 1: RT: 3,13 min, MI: 422,2 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,89 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,33 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 4,06 (3H, s), 3,68 (4H, m, br), 2,95 (4H, m, br), 1,27 (9H, s)	N-[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il -pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il] -2,2-dimetil - propionamida
218	[B003]			Método 1, RT: 2,82 min, MI: 450,20 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 10,59 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 4,07 (3H, s), 3,90 (2H, dd, br), 3,78 (4H, m, br), 3,35 (2H, m), 3,13 (4H, m, br), 2,79 (1H, m), 1,74-1,66 (4H, m)	[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il -pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il]amida do ácido tetraidro-piran-4-carboxílico
219	[B003]			Método 1, RT: 3,12 min, MI: 241,09 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 8,84 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,82 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,01 (1H, s), 4,07	[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il -pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) -

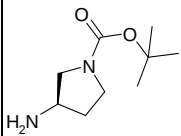
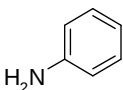
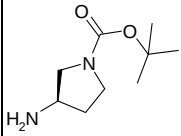
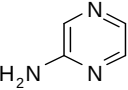
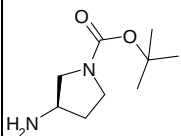
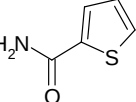
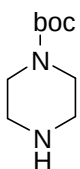
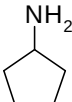
					(3H, s), 3,75 (4H, m), 3,04 (4H, m)	piridin-2-il] -tiazol-2-il-amina
220	[B003]			Método 1, RT: 2,28 min, MI: 405,10 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,82 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,34 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,09 (1H, s), 4,07 (3H, s), 3,74 (4H, m), 3,01 (4H, m)	[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il - pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il] - oxazol-2-il-amina
221	[B003]			Método 1, RT: 2,44 min, MI: 419,18 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,77 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,39 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,44 (1H, s), 4,09 (3H, s), 3,92 (4H, m), 3,29 (4H, m), 2,10 (3H, s)	[4- (5-metoxi-4-piperazin-1-il - pirido [3,4-d] pirimidin-2-il) - piridin-2-il] -(4-metil-oxazol-2-il) -amina
222	[B003]			Método 1, RT: 2,38 min, MI: 444,2 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,39 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,31 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,75 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,27 (2H, t), 6,89 (1H, t), 4,30 (2H, m), 4,09 (3H, s), 3,70 (2H, m), 3,48-3,36 (5H, m)	{(S)-4- [5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il) -pirido [3,4-d] pirimidin-4-il] - piperazin-2-il} - metanol
223	[B003]			Método 5, RT: 4,34 min, MI: 443,19 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,29 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,28 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,73 (2H, d), 7,65 (1H, dd), 7,27 (2H, t), 6,88 (1H, t), 4,47 (1H, s), 4,06 (3H, s), 3,94 (2H, m, br), 3,53 (2H, m), 1,64 (4H, m), 1,19 (3H, s)	1- [5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin -4-il)- pirido[3,4-d]pirimidin -4-il]-4-metil-piperidin-4-ol

224	[B003]			Método 5, RT: 2,87 min, MI: 456,23 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,30 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,64 (1H, dd), 7,27 (2H, t), 6,89 (1H, t), 4,24-4,12 (2H, m), 4,06 (3H, s), 3,15-3,06 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,59 (1H, m), 1,66 (1H, m), 0,96 (6H, dd)	{4-[4-((S)-3-Isopropil-piperazin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina
225	[B003]			Método 5, RT: 2,49 min, MI: 458,18 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,30 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,67 (1H, dd), 7,27 (2H, t), 6,89 (1H, t), 4,21 (2H, m, br), 4,06 (3H, s), 3,58 (2H, t), 3,22 (1H, t, br), 3,16-3,14 (2H, m), 2,95 (2H, m), 1,63 (2H, m)	2-((S)-4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-2-il]-etanol
226	[B003]			Método 5, RT: 2,11 min, MI: 457,20 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,90 (1H, s, br), 8,75 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,07 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,47 (2H, d), 6,72 (2H, d), 4,76-4,70 (1H, m), 4,12 (3H, s), 3,29 (1H, dd), 3,10-3,02 (1H, m), 2,93-2,87 (1H, m), 2,83 (6H, s), 2,32-2,23 (1H, m), 1,90-1,76 (1H, m)	N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-N',N'-dimetil-benzeno-1,4-diamina
227	[B003]			Método 5, RT: 2,53 min, MI: 499,26 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,23 (1H, s, br), 8,75 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,12 (1H, t), 6,53 (1H, dd),	{5-metoxi-2-[2-(3-morfolin-4-il-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)

					4,81-4,75 (1H, m), 4,12 (3H, s), 3,75 (4H, m), 3,37-3,31 (1H, dd), 3,08 (4H, m), 2,95-2,90 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 1,88-1,82 (1H, m)	- pirrolidin- 3-il-amina
228	[B003]			Método 5, RT: 2,63 min, MI: 432,14 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6- DMSO) 9,00 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,16 (1H, t), 8,10 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,14 (1H, t), 7,01 (1H, t), 4,82-4,74 (1H, m), 4,13 (3H, s), 3,37-3,31 (1H, m), 3,12-3,04 (1H, m), 2,97-2,89 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 1,89-1,82 (1H, m)	{2- [2-(2- Flúor-fenil amino)- piridin-4- il] -5- metoxi- pirido[3,4- d]pirimidin -4-il}-(R)- pirrolidin- 3-il-amina
229	[B003]			Método 5, RT: 2,34 min, MI: 499,25 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6- DMSO) 9,06 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,58 (2H, d), 6,90 (2H, d), 4,81-4,74 (1H, m), 4,13 (3H, s), 3,73 (4H, t), 3,02 (4H, t), 2,96-2,93 (2H, m), 2,33-2,25 (1H, m), 1,89-1,82 (1H, m)	{5-metoxi- 2-[2-(4- morfolin-4- il -fenil amino)- piridin-4- il] -pirido [3,4-d] pirimidin- 4-il}-(R)- - pirrolidin- 3-il-amina
230	[B003]			Método 5, RT: 2,48 min, MI: 432,14 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6- DMSO) 9,46 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,75 (2H, dd), 7,67 (1H, d), 7,11 (2H, t), 4,88-4,84 (1H, m), 4,14 (3H, s), 3,49-3,44 (1H, m), 3,21-3,16 (1H, m), 3,07-3,02 (1H, m), 2,35-2,32 (1H, m), 1,99-1,94 (1H, m)	{2- [2-(4- Flúor-fenil amino)- piridin-4- il] -5- metoxi- pirido[3,4- d]pirimidin -4-il}-(R)- pirrolidin- 3-il-amina

231	[B003]			Método 5, RT: 5,08 min, MI: 482,2 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,34 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,31 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,64 (1H, dd), 7,28 (1H, d), 7,24 (1H, s), 6,89 (1H, t), 4,23 (1H, d), 4,07 (3H, s), 3,71-3,62 (1H, m), 3,22 (2H, dd), 3,08 (2H, d), 2,89-2,81 (1H, m)	{4-[5-metoxi-4-(3-trifluórometil-piperazin-1-il) - pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina
232	[B003]			Método 5, RT: 2,68 min, MI: 453,17 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,28 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,75 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,27 (2H, t), 6,89 (1H, t), 4,18 (1H, dd), 4,07 (3H, s), 3,29 (1H, m), 3,12-3,02 (3H, m), 2,93 (1H, t), 2,82 (1H, t), 2,71 (2H, d)	{(S)-4-[5-metoxi-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazin-2-il}-acetonitrila
233	[B003]			Método 5, RT: 2,43 min, MI: 446,18 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,30 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,65 (1H, d), 7,27 (1H, t), 6,89 (1H, t), 4,49 (1H, dd), 4,39 (1H, dd), 4,15 (2H, t, br), 4,06 (3H, s), 3,15-3,11 (2H, m), 3,04 (1H, dd), 2,97 (1H, dd), 2,83 (1H, t, br), 2,60 (1H, m, br)	{4-[4-((R)-3-fluórometil-piperazin-1-il)-5-metoxi-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina
234	[B003]			Método 5: RT: 4,39 min, MI: 421,20 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,89 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,31 (1H, s), 7,98 (1H, d), 4,79 (1H, d), 4,06 (1H, s), 3,99 (2H, d, br), 3,80 (1H, m), 3,38 (1H, m),	{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il) -5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}amida do

					2,04 (1H, m), 1,89 (2H, d, br), 1,56 (2H, d, br), 0,86-0,81 (4H, m)	ácido ciclopropano carboxílico
235	[B003]			Método 5, RT: 2,43 min, MI: 446,18 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,30 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,65 (1H, d), 7,27 (2H, t), 6,89 (1H, t), 4,49 (1H, d, br), 4,39 (1H, d, br), 4,15 (2H, t, br), 4,06 (3H, s), 3,13 (2H, m, br), 3,03 (1H, d, br), 2,97 (1H, t, br), 2,83 (1H, t, br)	{4-[4-((S)-3-fluoromethylpiperazin-1-il) -5-metoxipirido [3,4-d] pirimidin-2-il] - piridin-2-il} -fenil-amina
236	[B003]			Método 5, RT: 5,50 min, MI: 454,40 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,31 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,63 (1H, dd), 7,27 (2H, t), 6,89 (1H, t), 4,20 (1H, d, br), 4,09 (1H, d, br), 4,04 (3H, s), 3,12 (1H, t), 3,00 (1H, d), 2,93 (1H, t), 2,73 (1H, t), 2,05 (1H, t), 0,76 (1H, m), 0,42 (2H, d, br), 0,28 (2H, m)	{4-[4-((S)-3-ciclopropilpiperazin-1-il) -5-metoxipirido [3,4-d] pirimidin-2-il] - piridin-2-il} -fenil-amina
237	[B003]			Método 5, RT: 3,15 min, MI: 500,18 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,02 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,30 (1H, m), 7,19 (1H, m), 4,48 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,18 (1H, d, br), 4,12 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,13 (2H, m), 2,98 (2H, m), 2,84 (1H, t, br)	{4-[4-((R)-3-fluoromethylpiperazin-1-il) -5-metoxipirido [3,4-d] pirimidin-2-il] - piridin-2-il} - (2,3,6-trifluor - fenil)-amina

238	[B003]			Método 5, RT: 2,41 min, MI: 414 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 2,03 (m, 1H), pico de água muito amplo!! 4,13 (s, 3H), 4,87 (brs, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,76(d, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,44 (s, 1H)	[5-metoxi-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina
239	[B003]			Método 5, RT: 2,10 min, MI: 416 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) pico de água grande 4,84 (brs, 1H), 6,60 (brs, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)	{5-metoxi-2-[2-(pirazin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina
240	[B003]			Método 5: RT: 3,23 min, MI: 448 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 1,92-2,05 (m, 2H), pico de água enorme, 3,81 (s, 3H), 4,87 (brs, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26-8,29 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,07 (br s, 1H)	{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico
241	[B003]			Método 5, RT: 2,05 min, MI: 406,20 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 8,84 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,37 (1H, dd), 6,79 (1H, s), 4,18 (1H, m), 4,07 (3H, s), 3,87 (4H, m, br), 3,27 (4H, m, br), 1,92 (2H, m, br), 1,69 (2H, m, br), 1,55-1,45 (4H, m).	ciclopentil-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]amina

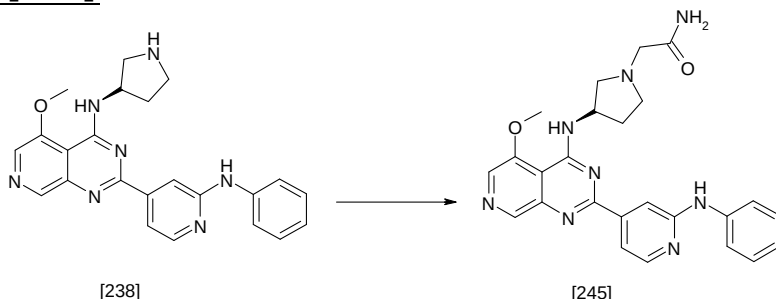
após os quais coletou-se um sólido amarelo por filtração. Este foi lavado com água (20 mL) e DCM (20 mL) para dar o composto título como um sólido amarelo (0,07 g, rendimento de 59%) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Método de LCMS: 1, RT: 2,23 min, MI 346,24 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$); 9,30 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,25 (1H, d), 7,71 (2H, d), 7,65 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,26 (2H, t), 6,89 (1H, t), 3,96 (3H, s).

{1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanol [244]

[0959] 5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-ol [B006] (70 mg, 0,203 mmol), TEA (84 μL , 0,609 mmol) e DMAP (25 mg, 0,203 mmol) foram sonicados em DMF (1,5 mL) por 30 min. Depois, adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (74 mg, 0,243 mmol) e se agitou a mistura reagente por 3 h. Depois adicionou-se 4-piperidina-metanol (28 mg, 0,243 mmol) e se agitou a mistura reagente de um dia para outro. Evaporou-se o solvente em pressão reduzida para dar um sólido amarelo claro, que foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho com 12 g de SiO_2 gradiente de 100% DCM até 95% de DCM: 5 % de MeOH) para dar o composto título como um sólido amarelo (38 mg, rendimento de 42%). Método de LCMS: 1, RT: 5,26 min, MI 443,35 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$); 9,30 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,28 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,65 (1H, d), 7,27 (2H, t), 6,88 (1H, t), 4,52 (1H, t), 4,30 (2H, d, br), 4,07 (3H, s), 3,16 (1H, d), 3,11 (2H, t, br), 1,83 (2H, d, br), 1,72 (1H, s, br), 1,33 (2H, q, br), 1,13 (2H, dd).

Síntese de 2-{3-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-

pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino] -R-pirrolidin-1-il}-
acetamida [245]



[0960] Numa mistura de [5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina [238] (50 mg, 0,121 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,363 mmol) em DMF (1 mL) adicionou-se 2-bromo-acetamida (17 mg, 0,121 mmol). Aqueceu-se a mistura reagente a 80°C por 4 h. Adicionou-se água (10 mL) e a mistura reagente foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos foram combinados e lavados com salmoura (20 mL), secados ($MgSO_4$), filtrados e evaporados em pressão reduzida para dar um óleo amarelo claro, que foi diluído com MeOH (5 mL) e despejado num cartucho SCX-2 de 1 g e lavado com MeOH antes de eluir com NH_3 2N/MeOH que foi evaporado. O óleo resultante foi triturado com Et_2O para dar o composto título como um sólido branco (12 mg, rendimento de 17%). Método de LCMS: 1, RT: 2,17 min, MI 471 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, d_6 -DMSO); 9,32 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,70 (1H, d), 7,28 (2H, t), 7,13 (1H, s), 6,90 (1H, t), 4,82 (1H, s), 4,15 (3H, s), 3,10 (2H, d), 3,00 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,40 (1H, m), 1,88 (1H, m).

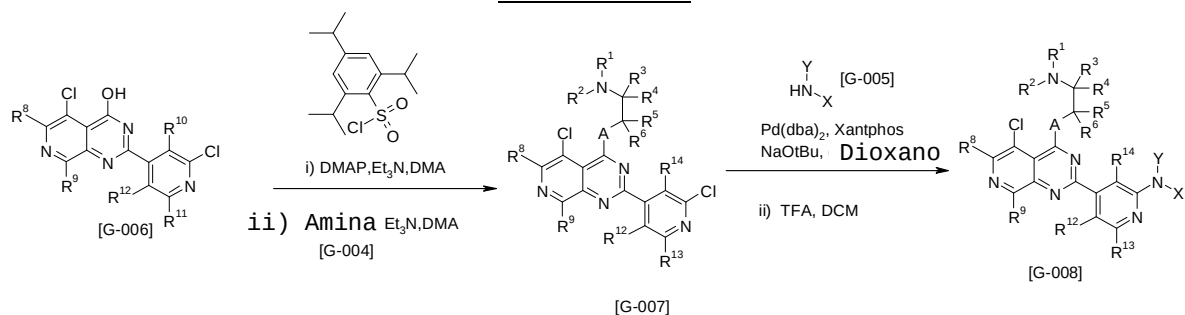
Síntese geral de derivados 5-cloro substituído 2-amino
piridila substituído 2-(2-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-
d]pirimidin-4-ila de fórmula geral [G-008] Esquema B2

[0961] Preparam-se derivados de 5-cloro 2-(2-cloro-piridin-

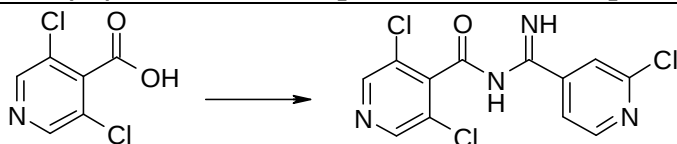
4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [G-007] pela reação de um derivado de 5-cloro 2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [G-006] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma base de alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP. Depois, o 2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído -(2,4,6-triisopropil-benzenossulfônico intermediário reagiu com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [G-004], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma base de alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Depois o derivado de 5-cloro 2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [G-007] foi envolvido numa reação do tipo Buchwald utilizando uma amina apropriada de fórmula geral [G-005], um catalisador de paládio tal como tal como Pd(dba)₂ ou Pd(OAc)₂, um ligante tal como XANTPHOS e uma base tal como NaOtBu ou Cs₂CO₃ num solvente polar tal como dioxano ou uma combinação de dioxano e DMA em alta temperatura por aquecimento térmico ou por uso de reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna e os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA ou HCl num solvente tal como DCM, DCE ou 1,4-dioxano ou por resinas de ácido sulfônico de liberação e prisão tal como ácido toluenossulfônico apoiado em polímero e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia em

fase normal ou HPLC preparativo em fase reversa.

Esquema B2



Síntese de [4-(5-cloro-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenil-amina [246]

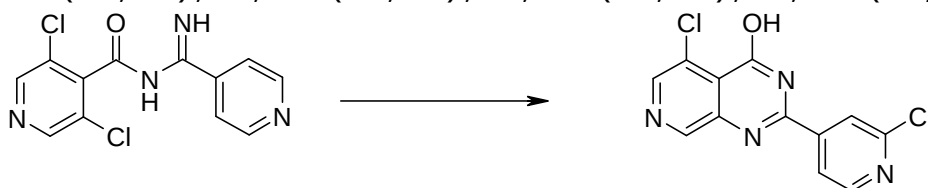


[B007]

3,5-cicloro-N- [(2-cloro-piridin-4-il)-imino-metil]-isonicotinamida [B007]

[0962] Uma mistura do ácido 3,5-dicloro-piridina-4-carboxílico (15 g, 78,12 mmol), DIPEA (37,5 mL, 214 mmol) em DMF (400 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Depois, adicionou-se HATU (29,7 g, 78,12 mmol) em uma porção e se agitou a mistura por 45 min. Adicionou-se cloro-isonicotinamida (14,25 g, 74,2 mmol) e se agitou a mistura por mais 2 horas. A mistura reagente bruta foi vertida em água (800 mL) e se agitou de um dia para outro. A mistura reagente bruta foi filtrada e o sólido lavado com água, depois secado num forno a vácuo de um dia para outro para dar o composto título (22 g, rendimento de 85%) como um sólido cor de marfim. Método de LCMS: 1, RT: 4,89 min, MI 330 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d6-DMSO); 10,25 (1H, br s), 10,10 (1H, br

s), 8,70 (2H, s), 8,57 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, s).

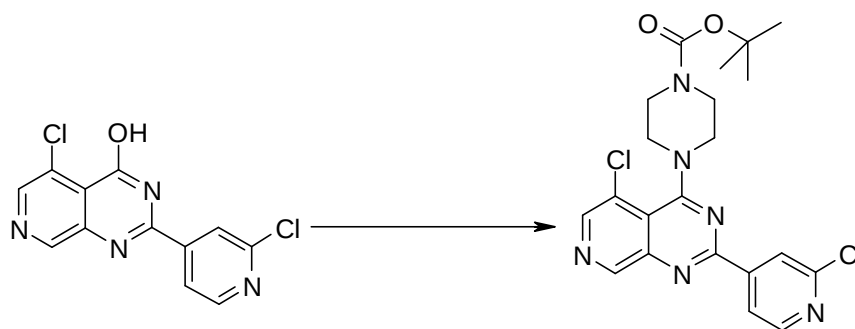


[B007]

[B008]

5-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
[B008]

[0963] Agitou-se, em temperatura ambiente, uma mistura de 3,5-cicloro-N-[(2-cloro-piridin-4-il)-imino-metil]-isonicotinamida [B007] (10 g, 30,34 mmol), carbonato de césio (19,8 g, 60,69 mmol) e DMA (180 mL). A mistura foi jateada com nitrogênio e, depois, adicionou-se cloreto de ferro (III) (0,98 g, 6,07 mmol) e se aqueceu a mistura a 140°C de um dia para outro numa atmosfera de nitrogênio. A mistura reagente bruta foi resfriada, depois vertida numa mistura de gelo-água. Depois a mistura foi acidulada pela adição de ácido acético glacial, e a mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O precipitado sólido foi coletado por filtração, lavado com água e secado num forno a vácuo para dar o composto título (5,26 g, rendimento de 59%) como um sólido marrom claro. Método de LCMS: 1, RT: 4,83 min, MI 293 [M+H].



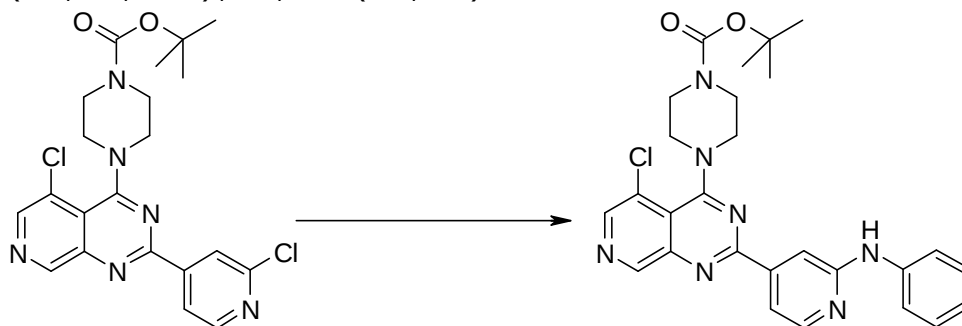
[B008]

[B009]

Terciobutil éster do ácido 4-[5-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico

[B009]

[0964] Uma mistura de 5-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol [B008] (1,05 g, 3,58 mmol), DMF anidro (40 mL), trietilamina (1,5 mL, 10,7 mmol) e DMAP (440 mg, 3,58 mmol) foi submetida a ultrassom por 45 min. Adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (1,3 g, 4,3 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 2 h. Durante este tempo, o material formou uma solução viscosa. Adicionou-se 1-Boc-piperazina (0,800 g, 4,3 mmol) e se agitou a reação de um dia para outro em temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente em pressão reduzida e o resíduo foi triturado em DCM para dar um sólido marrom, que foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho de SiO₂ de 20 g, gradiente de 100% de DCM até 95% de DCM/5% de MeOH) para dar composto título [B009] como um sólido bege (1,1 g, rendimento de 67%). Método de LCMS: 1, RT: 5,50 min, MI: 461 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d₆-DMSO); 9,20 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,32 (1H, s), 7,94 (1H, s), 3,72 (4H, m, br), 3,53 (4H, m, br), 1,41 (9H, s).



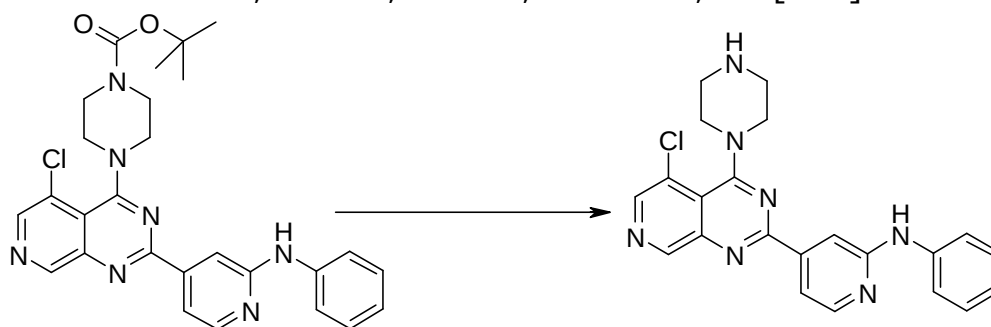
[B009]

[B010]

Terciobutil éster do ácido 4-[5-cloro-2-(2-fenilamino-

piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B010]

[0965] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-[5-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B009] (0,150 g, 0,325 mmol), anilina (61 μ L, 0,650 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,017 mmol), XANTPHOS (19 mg, 0,033 mmol), carbonato de césio (212 mg, 0,650 mmol) e dioxano anidro (1 ml) foi aquecida a 90°C de um dia para outro. Evaporou-se o solvente em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho de SiO₂ de 20 g, gradiente de 100% de DCM até 97% de DCM/3% de MeOH) para dar composto título [B010] como um sólido bege (65 mg, rendimento de 39%). Método de LCMS: 1, RT: 4,34 min, MI: 518,31 [M+H].



[B010]

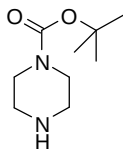
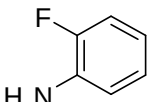
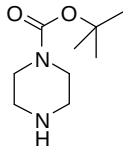
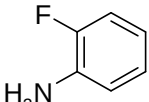
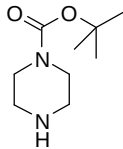
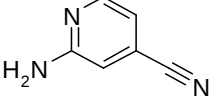
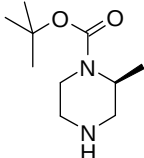
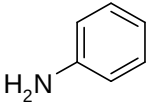
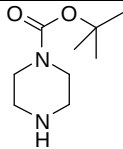
[246]

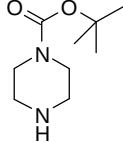
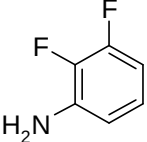
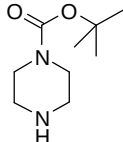
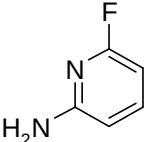
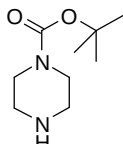
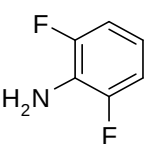
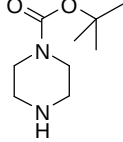
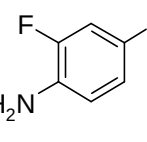
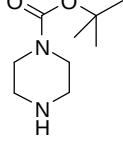
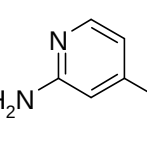
[4-(5-cloro-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenil-amina [246]

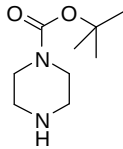
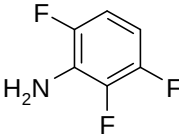
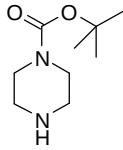
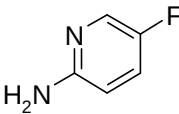
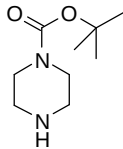
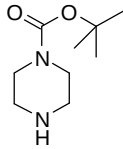
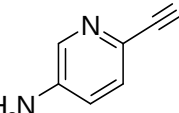
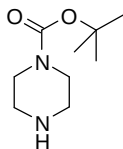
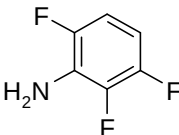
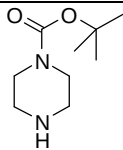
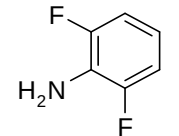
[0966] Uma mistura de terciobutil éster de 4-[5-cloro-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B010] (60 mg, 0,125 mmol) em HCl 4N em dioxano (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Depois evaporou-se a vácuo o solvente e o resíduo foi diluído com MeOH (5 mL), vertido num cartucho SCX-2 de 1 g e lavado com DCM e MeOH antes de eluir com NH₃ 2N/MeOH que

foi evaporado em pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho de SiO₂ de 20 g, gradiente de 100% DCM até 90% DCM/10% de MeOH) para dar o composto título [246] como um sólido amarelo (23 mg, rendimento de 44%). Método de LCMS: 1, RT: 5,48 min, MI: 418,29 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d6-DMSO); 9,33 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,65 (1H, dd), 7,27 (2H, t), 6,89 (1H, t), 3,68 (4H, m), 3,15 (1H, d), 2,86 (4H, m).

[0967] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B2]:

Ex	Amina	Anilina	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
247			Método 5, RT: 3,18 min, MI: 436 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,99 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,19 (1H, m), 8,02 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,22 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,00 (1H, m), 3,68 (4H, br s), 2,86 (4H, br s)	[4-(5-cloro-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-fenil)-amina
248			Método 5, RT: 3,37 min, MI: 511 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,97 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,22 (1H, t), 8,04 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,31 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7 (1H, m), 3,54 (4H, s), 2,83 (4H, s)	(2-flúor-fenil)- {2-[2-(2-flúor-fenil amino)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il -pirido [3,4-d]pirimidin-5-il}-amina
249			Método 5, RT: 2,58 min, MI: 444 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,51 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,50 (2H, dd), 7,91 (1H, d), 7,31 (1H, d), 3,91 (4H, br s), 3,33 (4H, br s)	4-{5-(4-ciano-piridin-2-il amino)-2-[2-(4-ciano-piridin-2-il amino) -piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperazina
250			Método 5, RT: 2,80 min, MI: 432,15 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,33 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,31 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,64 (1H, d), 7,27 (2H, t), 6,90 (1H, t), 4,09 (2H, m, br), 3,31 (2H, m, br), 3,16 (1H, d), 2,88 (2H, m, br), 1,01 (3H, s)	{4- [5-cloro-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il} fenil-amina
251			Método 5, RT: 2,64 min, MI: 384,08 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,64 (1H, s), 9,20 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,47 (1H,	N- [4-(5-cloro-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-

				d), 8,00 (1H, d), 3,77 (4H, m), 3,05 (4H, m), 2,13 (3H, s)	d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida
252			Método 5, RT: 3,60 min, MI: 454 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,26 (1H, bs), 9,19 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,09 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,14 (1H, m), 7,04 (1H, m), 3,79 (4H, s), 3,08 (4H, s)	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3-difluór -fenil)-amina
253			Método 5, RT: 2,69 min, MI: 437 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,15 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,82 (2H, s), 7,72 (1H, s), 6,58 (1H, s), 3,88 (4H, s), 3,25 (4H, s)	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-fluór-piridin -2-il)-amina
254			Método 5, RT: 2,17 min, MI: 454 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,24 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,17 (2H, m), 3,87 (4H, s), 3,31 (4H, s)	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2,6-difluór -fenil)-amina
255			Método 5, RT: 3,29 min, MI: 454 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,15 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,13 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,30 (1H, m), 7,06 (1H, m), 3,72 (4H, s), 2,93 (4H, s)	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2,4-difluór -fenil)-amina
256			Método 5, RT: 2,24 min, MI: 433 [M+H]	(¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,83 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 6,76 (1H, d), 3,71 (4H, s), 2,88 (4H, s), 2,29 (3H, s)	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin -2-il)-amina

257			Método 5, RT: 3,42 min, MI: 472 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,19 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,35-7,29 (1H, m), 7,23-7,14 (1H, m), 3,79 (4H, s), 3,12 (4H, s).	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3,6-trifluór-fenil)-amina
258			Método 5, RT: 5,38 min, MI: 437 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,02 (1H, s), 9,25 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,69 (1H, m), 3,89 (4H, s), 3,27 (4H, s)	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-fluór-piridin -2-il)-amina
259			Método 5, RT: 5,92 min, MI: 487 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,40 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,32 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,23 (1H, d), 3,81 (4H, s), 3,07 (4H, s)	[4-(5-cloro-4-piperazin -1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-trifluórmetil-piridin-2-il)-amina
260			Método 5, RT: 5,32 min, MI: 444 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,25 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,58 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 8,03 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,89 (1H, d), 3,80 (4H, s), 3,08 (4H, s)	5- [4-(5-cloro-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-piridina-2-carbonitrila
261			Método 5, RT: 5,27 min, MI: 583 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,05 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,37-7,17 (4H, m), 3,62 (4H, s), 2,88 (4H, s)	{4-piperazin-1-il-2-[2-(2,3,6-trifluór -fenil amino) -piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-5-il} -(2,3,6-trifluór-fenil)-amina
262			Método 5, RT: 3,37 min, MI: 511 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,97 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,22 (1H, t),	(2,6-difluór-fenil)-{2-[2-(2,6-difluór-fenil amino)-piridin-4-il]-

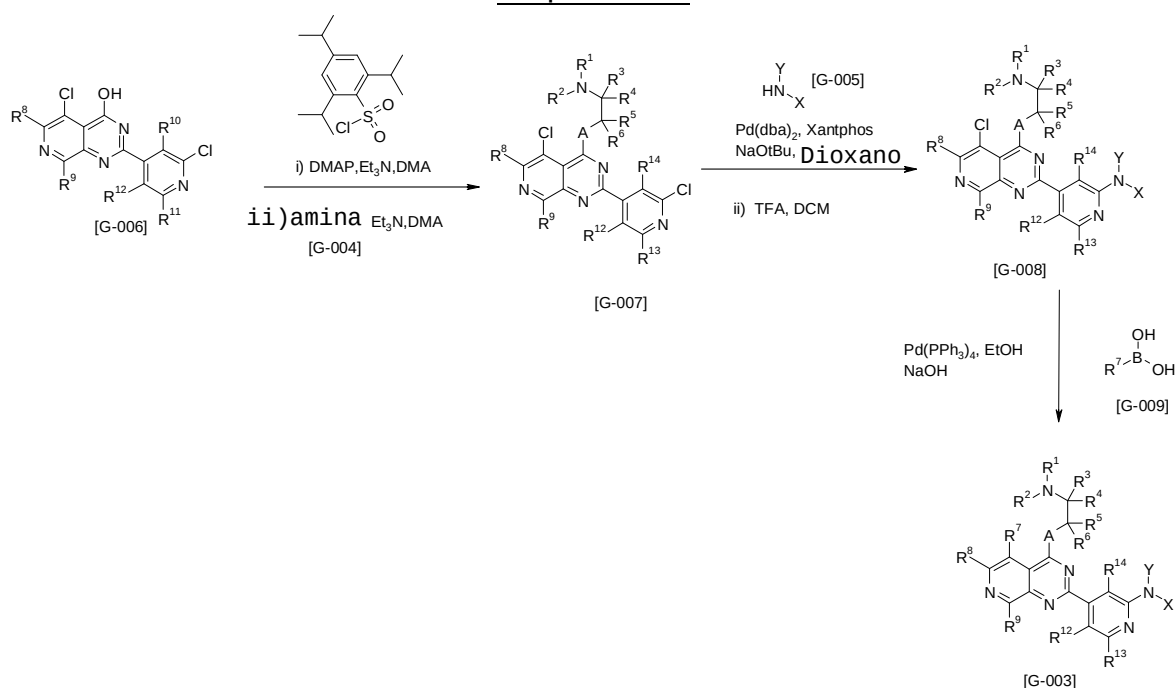
				8,04 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,31 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7 (1H, m), 3,54 (4H, m), 2,83 (4H, s)	4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-5-il}-amina

Síntese geral de derivados substituídos de 2-amino piridila substituído 2(2-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [G-003] Esquema B3

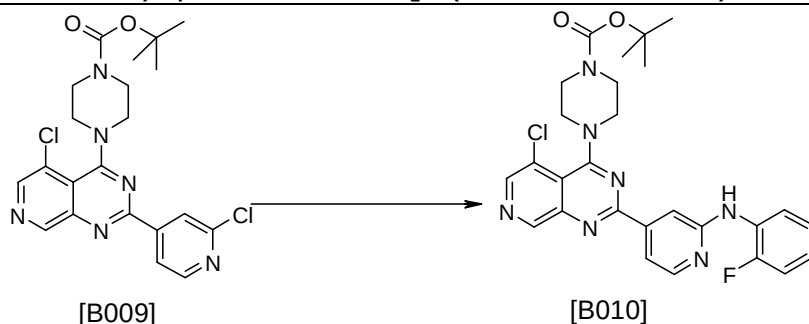
[0968] Prepararam-se derivados de 5-cloro 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [G-007] pela reação de um derivado de 5-cloro 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [G-006] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP. Depois, o 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído-2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfônico intermediário reagiu com derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [G-004] num solvente aprótico polar tal como DMA, DME, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. O derivado 5-cloro 2(2-cloro-piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de forma geral [G-007] foi envolvido numa reação do tipo Buchwald utilizando uma amina apropriada de fórmula [G-005], um catalisador de paládio tal como Pd(dba)₂ ou Pd(OAc)₂, um ligante tal como XANTPHOS e uma base tal como NaOtBu ou Cs₂CO₃ num solvente polar tal como dioxano ou uma combinação de dioxano e DMA em alta temperatura por aquecimento térmico ou por uso de reator de micro-ondas. Os derivados de 5-cloro 2-amino piridila

substituído 2-(2-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [G-008] reagiram numa reação do tipo Suzuki utilizando um ácido borônico ou éster borônico de fórmula geral [G-009], um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ ou $\text{Pd}(\text{PF}_3)_2\text{Cl}_2$, uma base tal como Et_3N , KOH , Na_2CO_3 ou NaOH num solvente polar tal como EtOH , TF , DMA ou dioxano em alta temperatura por aquecimento térmico ou por uso de reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna e os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA ou HCl num solvente tal como DCM , DCE ou 1,4-dioxano ou por resinas de ácido sulfônico de liberação e prisão tal como ácido toluenossulfônico apoiado em polímero e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia em fase normal ou HPLC preparativo em fase reversa.

Esquema B3

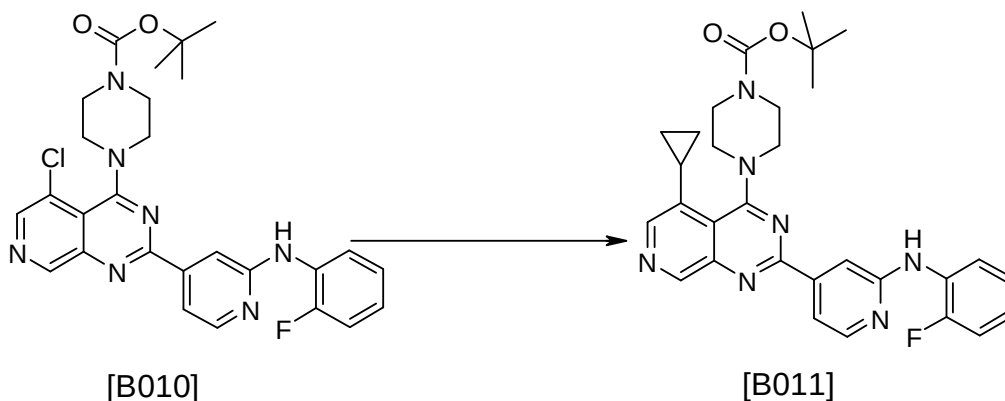


Síntese de [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-fenil)-amina [263]



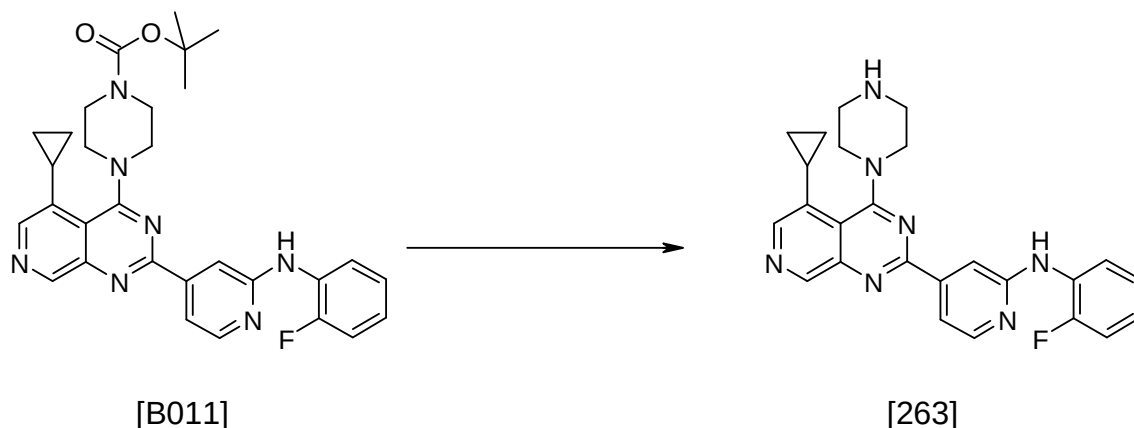
Terciobutil éster do ácido 4-{5-cloro-2-[2-(2-flúor-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B010]

[0969] Uma mistura de Terciobutil éster do ácido 4-[5-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B009] (3 g, 6,48 mmol), 2-flúor-anilina (654 μ L, 6,48 mmol), Pd(OAc)₂ (79 mg, 0,324 mmol), XANTPHOS (375 mg, 0,648 mmol), carbonato de césio (4,11 g, 12,6 mmol) e dioxano anidro (20 ml) foi aquecida a 90°C de um dia para outro. O solvente foi evaporado em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 120 g, gradiente de 100% de ciclo-hexano até 70% de ciclo-hexano/30% de acetato de etila) para dar o composto título [B010] como um sólido amarelo (1,2 g, rendimento de 52%). Método de LCMS: 5, RT: 4,19 min, MI 516,57[M+H].



Terciobutil éster do ácido 4-{5-ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperazina-1-carboxílico [B011]

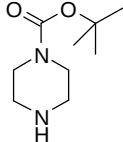
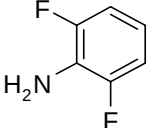
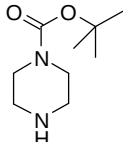
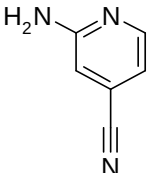
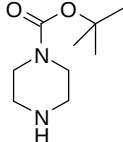
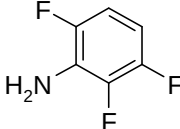
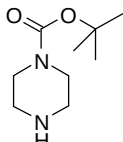
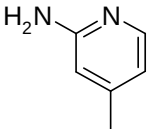
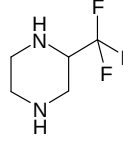
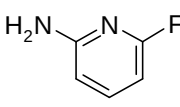
[0970] Num recipiente de micro-ondas adicionou-se uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-{5-cloro-2-[2-(2-flúor-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperazina-1-carboxílico [B010] (1,8 g, 3,36 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (137 mg, 0,168 mmol), K₃PO₄ (2,14 g, 10,075 mmol), ácido ciclopropil borônico (578 mg, 6,72 mmol) e dioxano anidro (30 mL) mais algumas gotas de DMA. Evaporou-se o solvente em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (ISCO, cartucho de SiO₂ de 40 g, gradiente de 100% de ciclo-hexano até 70% de ciclo-hexano/30% de acetate de etila) para dar o composto título [B001] como um sólido amarelo (950 mg, rendimento de 52%). Método de LCMS: 5, RT: 4,72 min, MI 542[M+H].

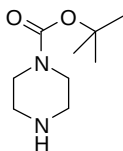
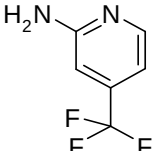
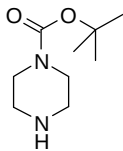
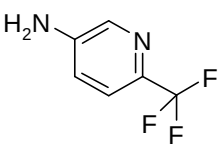
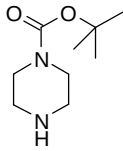
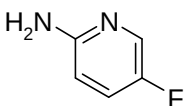


[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-fenil)-amina [263]

[0971] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-{5-ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperazina-1-carboxílico [B011] (300 mg, 0,554 mmol) em HCl 4N em dioxano (1,5 mL foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Evaporou-se o solvente em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida em fase reversa (ISCO, cartucho de SiO₂ de 24 g, gradiente de 100% de H₂O/0,1% de ácido fórmico até 20% de H₂O/0,1% de ácido fórmico/80% de MeOH/0,1% de ácido fórmico). O resíduo foi diluído com MeOH (5 mL) e despejado num cartucho SCX-2 de 1 g e lavado com DCM e MeOH antes de eluir com NH₃ 2N/MeOH que foi evaporado em pressão reduzida para dar o composto título [263] como um sólido amarelo (110 mg, rendimento de 45%). Método de LCMS: 1, RT: 4,03 min, MI 442 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO); 8,95 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,21 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,70-7,69 (1H, dd), 7,23 (1H, m), 7,14 (1H, m), 6,99 (1H, m), 3,78 -3,62 (4H, m), 2,84 (4H, s), 2,61 (1H, m), 1,25-1,24 (2H, m), 1,02-1,01 (2H, m).

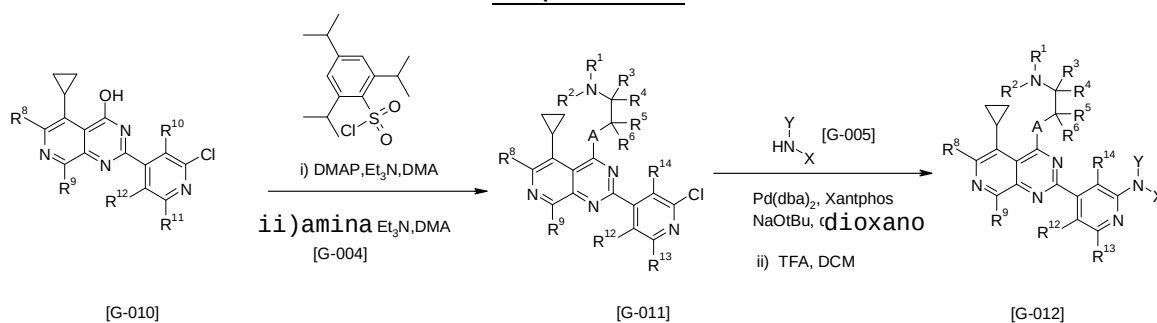
[0972] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B3]:

Ex	Amina	Anilina	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
264			Método 5, RT: 3,01 min, MI: 460 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,95 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,08 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,15 (2H, m), 3,68 (4H, br s), 2,83 (4H, s), 2,61 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,02 (2H, m)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2,6-difluór-fenil)-amina
265			Método 5, RT: 2,62 min, MI: 450 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,39 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,48 (2H, dd), 8,35 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,31 (1H, d), 3,91 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,67 (1H, s), 1,24-1,26 (2H, m), 1,07-1,09 (2H, m).	2-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-ila mino]-isonicotinonitri-la
266			Método 5, RT: 2,60 min, MI: 478 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,04 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,32 (1H, m), 7,20 (1H, m), 3,76 (4H, s), 3,02 (4H, s), 2,63 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,05 (2H, m)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2,3,6-trifluór-fenil)-amina
267			Método 5, RT: 9,34 min, MI: 439 [M+H]	¹ H, 300MHz, d6-DMSO) 9,80 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,10 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,66 (1H, s), 6,74 (1H, d), 3,73 (4H, bs), 2,92 (4H, s), 2,63 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,27 (2H, m), 1,04 (2H, m)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(4-metil-piridin-2-il)-amina
268			Método 5, RT: 4,80 min, MI: 511 [M+H]	¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,19 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,43 (1H, d), 7,86 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,62-7,53	{4-[5-ciclopropil-4-(3-trifluór metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-

				(1H, m), 6,60 (1H, dd), 4,05 (1H, m), 3,61 (2H, m), 3,05 (4H, s), 2,63 (1H, t), 1,29 (2H, m), 1,08 (2H, m)	d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(6-flúor-piridin-2-il)-amina
269			Método 5, RT: 3,21 min, MI: 493 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,39 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,078 (m, 2H)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-trifluórmetil-piridin-2-il)-amina
270			Método 5, RT: 5,71 min, MI: 493 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 10,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,28 (s, 4H), 2,68 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-trifluórmetil-piridin-3-il)-amina
271			Método 5, RT: 5,25 min, MI: 443 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,99 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,94 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 7,68 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,27 (4H, s), 2,70 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,07 (2H, m)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-flúor-piridin-2-il)-amina

Síntese geral de derivados de 5-ciclopropil substituído 2-amino piridila substituído 2-(2-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [G-012]

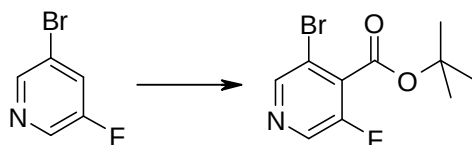
Esquema B4



[0973] Preparam-se derivados de 5-ciclopropil 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [G-011] pela reação de um derivado de 5-ciclopropil-2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [G-010] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma alquilamina terciária tal com Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP. Depois o 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído- (2,4,6-triisopropil-benzenossulfônico) intermediário reagiu com um derivado de amino primário ou secundário de formula geral [G-004], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Derivado de 5-ciclopropil-2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula [G-011] foi envolvido numa reação do tipo Buchwald utilizando uma amina apropriada de fórmula geral [G-005], um catalisador de paládio tal como Pd(dba)₂ ou Pd(OAc)₂, um ligante tal como XANTPHOS e uma base tal como NaOtBu ou Cs₂CO₃ num solvente

polar tal como dioxano ou uma combinação de dioxano e DMA em alta temperatura por aquecimento térmico ou por uso de reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna e os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA ou HCl num solvente tal como DCM, DCE ou 1,4-dioxano ou por resinas de ácido sulfônico de liberação e prisão tal como ácido toluenossulfônico apoiado em polímero e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia em fase normal ou HPLC preparativo em fase reversa.

Síntese de [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-amina [272]

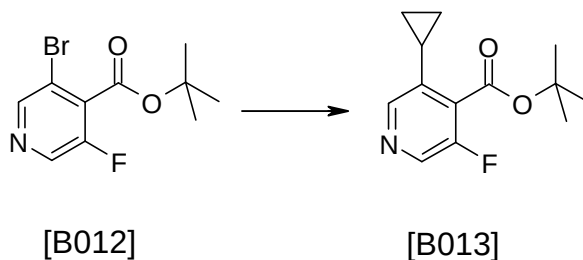


[B012]

Síntese de terciobutil éster do ácido 3-bromo-5-flúor-isonicotínico [B012]

[0974] Numa solução de LDA (2M, 72 mL, 144 mmol) em TF (100 mL) resfriada a aproximadamente -70°C adicionou-se, gota a gota, via cânula, uma solução de 3-bromo-5-flúor-piridina (21,12 g, 120 mmol) em TF anidro (50 mL) pré-resfriada a -70°C. A taxa de adição foi controlada tal que a temperatura interna não se elevou acima de -65°C. A solução vermelho-marrom escuro foi agitada por 1 hora. Resfriou-se a -10°C dicarbonato de diterciobutila (52,4 g, 240 mmol) em TF (50 mL) num banho de metanol/gelo e depois ela foi adicionada,

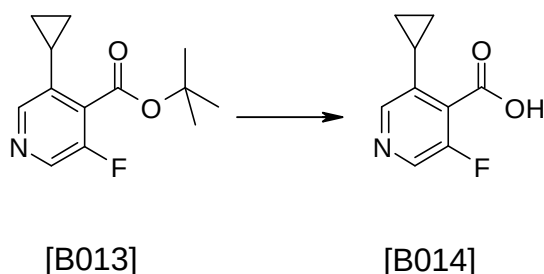
gota a gota, via cânula na solução vermelho-marrom escuro. A mistura foi agitada por 2 horas e depois aquecida até temperatura ambiente e agitada por mais 1 hora. Adicionou-se lentamente uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (100 mL) e depois água (200 mL) e EtOAc (200 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente por 45 minutos. Transferiu-se a mistura para um funil de separação e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL). As camadas de TF e EtOAc foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O óleo vermelho-marrom recuperado foi purificado por cromatografia de coluna (ciclo-hexano/EtOAc: 1/0 a 97/3). As frações contendo o material desejado foram concentradas a vácuo para produzir o composto título [B012] como um óleo amarelo claro (14 g, 85%). Método de LCMS: 1, RT: 5,44 min, MI: 277 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, d_6 -DMSO): 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 1,62 (s, 9H).



Síntese de terciobutil éster do ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico [B013]

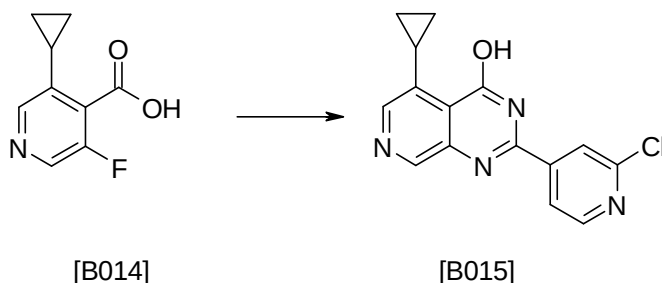
[0975] Uma solução contendo terciobutil éster do ácido 3-bromo-5-flúor-isonicotínico [B012] (5,52 g, 20 mmol) em dioxano anidro (100 mL) foi submetida (três vezes) a vácuo/argônio. Adicionou-se aduto em diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenil fosfino)ferroceno]paládio (II) (0,408 g, 0,5 mmol) e se aqueceu a reação a 96°C de um dia

para outro em pressão positiva de nitrogênio. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e foi filtrada através de uma almofada de sílica de 200 g e lavada com EtOAc (1 L). O filtrado foi concentrado a vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia (ciclo-hexano/EtOAc: 98/2 a 96/4). As frações combinadas foram concentradas em pressão reduzida para produzir o composto título [B013] como um óleo incolor (3,42 g, 72%). Método de LCMS: 1, RT: 5,36 min, MI: 238 [M+H].



Síntese do ácido 3-ciclo-propil-5-flúor-isonicotínico [B014]

[0976] Num frasco de micro-ondas, dissolveu-se terciobutil éster do ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico [B013] (1,186 g, 5 mmol) em metanol anidro e depois se aqueceu em micro-ondas a 140°C por 1 hora. A reação foi concentrada a vácuo para dar o composto título [B014] (0,84 g, 92%) como um sólido cristalino branco. Método de LCMS: 1, RT: 1,51 min, MI: 182 [M+H].

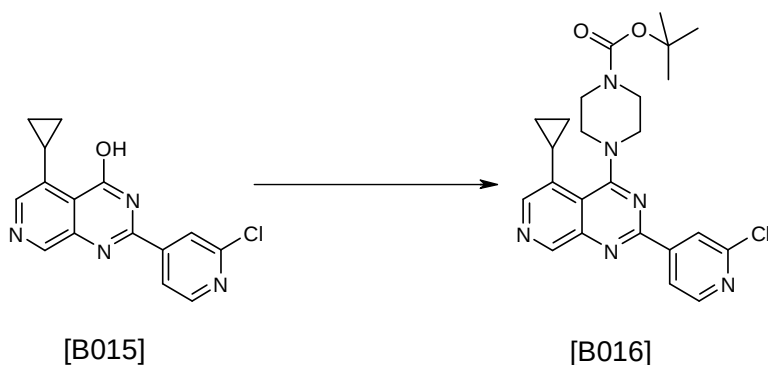


Síntese de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [B015]

[0977] Uma mistura de ácido 3-ciclopropil-5-flúor-

isonicotínico [B014] (5 g, 27,6 mmol) e HATU (10,5 g, 82, 86 mmol) foi agitada em DMF (35 mL) e se adicionou DIPEA (14,5 mL, 82,86 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 1 hora e depois adicionou-se, em uma porção, cloridrato de 2-cloro-isoniconinamidina (5,3 g, 27,52 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reagente bruta foi despejada em água (180 mL) e se agitou por 2 horas. Depois, o sólido bege foi coletado por filtração, lavado com água e secado num forno a vácuo para dar N-[(2-cloro-piridin-4-il)-imino-metil] -3-ciclopropil-5-flúor-isonicotinamida (6,60 g, rendimento de 75%) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Método de LCMS: 1, RT: 3,45 min, MI: 319 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, d6-DMSO); 10,25 (s, br, 1H), 9,92(s, br, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

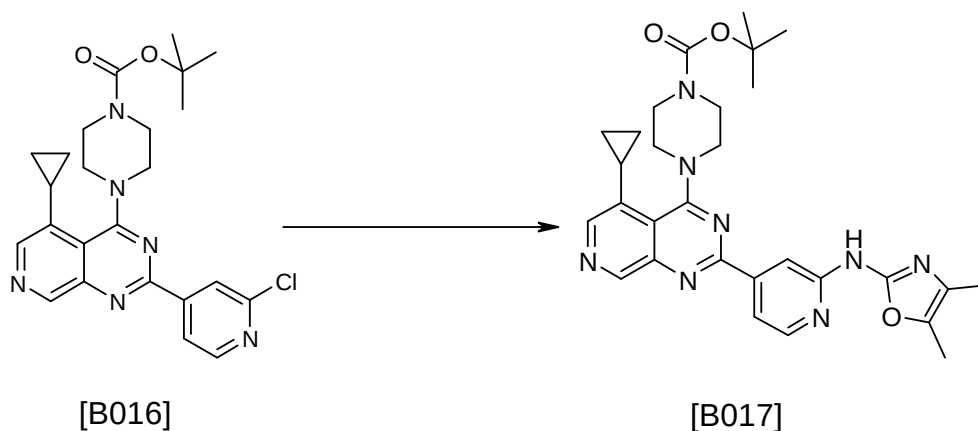
[0978] Uma mistura de N-[(2-cloro-piridin-4-il)-imino-metil] -3-ciclopropil-5-flúor-isonicotinamida (6,60 g, 20,70 mmol) e Cs_2CO_3 (6,7 g, 20,7 mmol) e DMA (90 mL) foi aquecida a 90°C de um dia para outro. A mistura reagente foi vertida em gelo/água (100 mL), depois acidulada pela adição gota a gota de ácido acético glacial e se agitou a mistura a 0°C por 1 hora. O precipitado bege foi coletado por filtração e lavado com água, depois secado num forno a vácuo para dar o composto título [B015] (4,8 g, rendimento de 78%). Método de LCMS: 1, RT: 3,90 min, MI: 299 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, d6-DMSO): 12,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,16 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,94(m, 2H).



Terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B016]

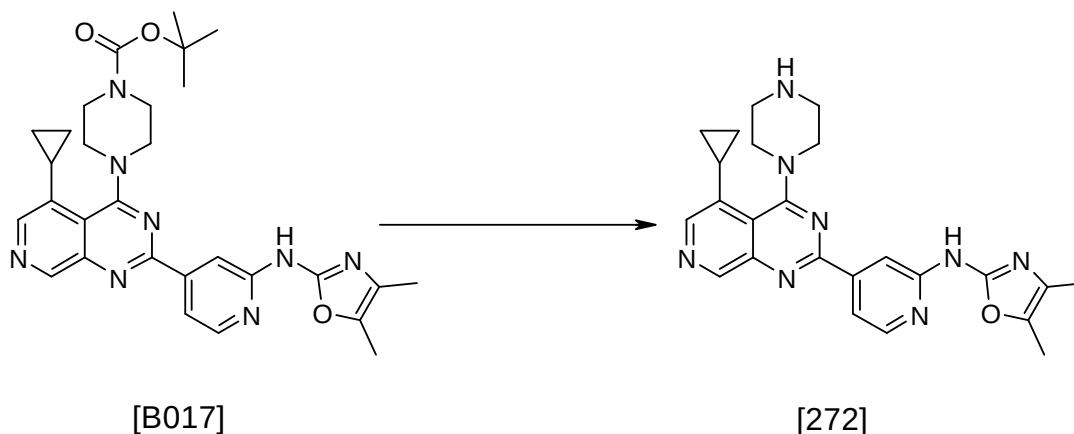
[0979] Uma mistura de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [B015] (280 mg, 0,937 mmol), DMF anidro (9 mL), trietilamina (0,390 mL, 2,81 mmol) e DMAP (115 mg, 0,937 mmol) foi submetida a ultrassom por 10 min e depois agitada por 10 min, depois agitada em temperatura ambiente por 10 min. Adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (340 mg, 1,12 mmol) e a mistura foi submetida a ultrassom por 5 min, depois foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Durante este tempo o material formou uma solução viscosa. Adicionou-se 1-Boc-piperazina (190 mg, 1,03 mmol) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Evaporou-se o solvente em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho de SiO₂ de 20 g, gradiente de 100% DCM até 95% de DCM/5% de MeOH) para dar o composto título [B016] como um sólido amarelo (276 mg, rendimento de 63%). Método de LCMS: 5, RT: 5,16 min, MI: 467 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO): 9,02 (1H, s), 8,61 (1H, dd), 8,34 (2H, m), 8,15 (1H, s), 3,68-3,83 (4H, s muito amplo), 3,51 (4H, br s), 2,59 (1H, m), 1,24

(2H, m), 1,16 (2H, m).



Terciobutil éster do ácido 4-{5-ciclopropil-2-[2-(4,5-dimetil-oxazol-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]primidin-4-il}-piperazina-1-carboxílico [B017]

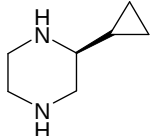
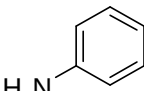
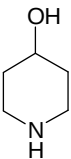
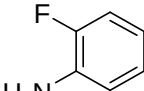
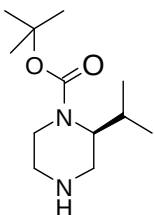
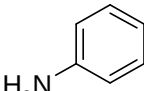
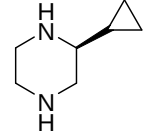
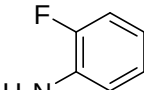
[0980] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B016] (280 mg, 0,591 mmol), 4,5-dimetil-oxazol-2-il-amina (132 mg, 1,18 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,030 mmol), XANTPHOS (35 mg, 0,060 mmol), carbonato de cério (384 mg, 1,18 mmol) e dioxano anidro (1,5 ml) foi aquecida a 90°C de um dia para outro. O solvente foi evaporado em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho com 20 g de SiO₂, gradiente de 100% de DCM até 96% de DCM/4% de MeOH) para dar o composto título [B017] como um sólido bege (61 mg, rendimento de 19%). Método de LCMS: 5, RT: 4,07 min, MI: 543 [M+H].

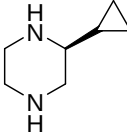
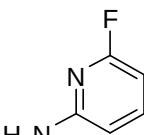
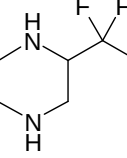
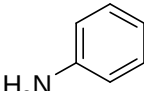
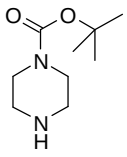
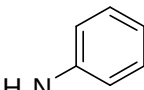
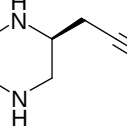
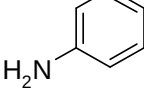


[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-l]-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-amina [272]

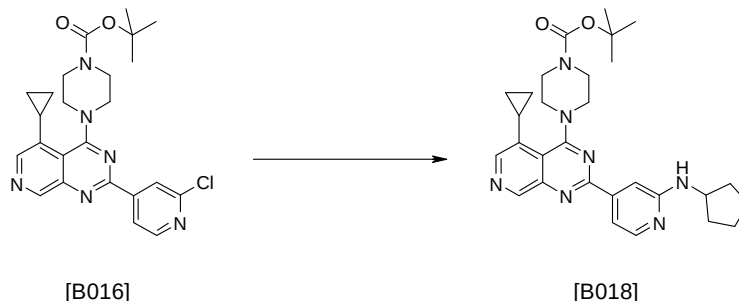
[0981] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-{5-ciclopropil-2- [2-(4,5-dimetil-oxazol-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]primidin-4-il}-piperazina-1-carboxílico [B017] (60 mg, 0,112 mmol) em HCl 4N em dioxano (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Depois, o solvente foi evaporado em pressão reduzida e o resíduo diluído com MeOH (5 mL) e vertido num cartucho SCX-2 de 1 g e lavado com DCM e MeOH antes de eluir com NH₃ 2N/MeOH que foi evaporado em pressão reduzida. Depois o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho de SiO₂ de 10 g, gradiente de 100% de DCM até 90% de DCM/10 % de MeOH) para dar o composto título [272] como um sólido amarelo (22 mg, rendimento 44%). Método de LCMS: 5, RT: 2,70 min, MI: 443 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO): 10,61 (1H, s), 9,17 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,16 (1H, s), 7,87 (1H, d), 3,94 (1H, s, br), 3,26 (4H, m, br), 2,69 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,25-1,22 (3H, m), 1,06-1,05 (2H, m).

[0982] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B4]

Ex.	Amina	Anilina	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
273			Método 5, RT: 1,91 min, MI: 416,17 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,98 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,71-7,67 (3H, m), 7,29 (2H, t), 6,93 (1H, t), 4,28 (1H, d), 4,16 (1H, d), 3,28 (1H, t), 3,05 (1H, dd), 2,78 (1H, t), 2,63 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,02-0,95 (2H, m), 0,77 (1H, m), 0,43 (2H, dd), 0,29-0,25 (2H, m)	{4-[5-ciclopropil-4-((S)-3-ciclopropil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il] - piridin-2-il}-fenil-amina
274			Método 5: RT: 4.93 min, MI: 457 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,97 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,20 (1H, t), 8,08 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 7,14 (1H, t), 7,00 (1H, m), 4,07 (2H, m, br), 3,78 (1H, m, br), 3,54-3,40 (2H, m, br), 3,15 (1H, d), 2,59 (1H, m, br), 1,86 (2H, d, br), 1,25 (2H, d, br), 1,02 (2H, m, br).	1- {5-ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenil amino)-piridin-4-il] -pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol
275			Método 5, RT: 3.24 min, MI: 466 [M+H]	(¹ H, 400MHz, d6-DMSO 90°C) 8,98 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,12 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,71-7,68 (3H, m), 7,29 (2H, t), 6,93 (1H, t), 4,31 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,70 (1H, s, br), 3,29 (1H, t), 3,22 (2H, s), 3,05 (1H, dd), 2,81 (1H, t), 2,68-1,63 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,27-1,25 (2H, m), 1,03 (1H, m), 0,96 (6H, dd)	{4- [5-ciclopropil-4-((S)-3-isopropil piperazin-1-il) -pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina
276			Método 5, RT: 2,48 min, MI: 482.25 [M+H]	(¹ H, 400MHz, d6-DMSO, 90°C) 8,97 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,29 (1H, dd), 8,13 (1H, s), 8,07 (1H, td), 7,95 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,23 (1H, dd), 7,21-7,14 (1H, m), 7,07-7,04 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,14 (1H, d), 3,27 (1H, t), 3,22 (1H, s), 3,04 (1H, m), 2,77 (1H, t), 2,62 (1H, m), 2,16 (1H, t), 1,24 (1H, m), 1,02-0,95 (2H, m), 0,78 (1H, m), 0,42	{4- [5-ciclopropil-4-((S)-3-ciclopropil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2-flúor-fenil)-amina

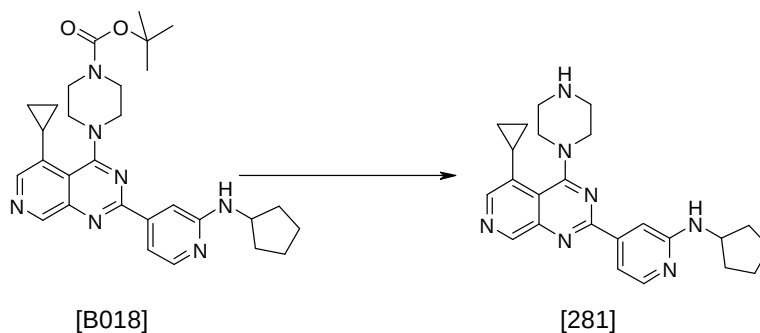
				(2H, dd), 0,29-0,24 (2H, m)	
277			Método 5, RT: 3,20 min, MI: 483 [M+H]	(¹ H, 400MHz, d6-DMSO, 90°C) 9,75 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,86 (1H, dd), 7,82 (1H, qd), 7,70 (1H, dd), 6,55 (1H, dd), 4,29 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,30 (1H, t), 3,09-3,05 (1H, m), 2,80 (1H, t), 2,68-2,63 (1H, m), 2,16 (1H, t), 1,26-1,24 (2H, m), 1,03-0,95 (2H, m), 0,81-0,75 (1H, m), 0,42-0,40 (2H, m), 0,28-0,24 (2H, m)	{4- [5-ciclopropil-4-((S)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(6-flúor-piridin-2-il)-amina
278			Método 5, RT: 5,65 min, MI: 488 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,52 (1H, s, br), 9,18 (1H, s, br), 8,51 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,94 (2H, d, br), 7,86 (1H, s), 7,46 (2H, m, br), 7,09 (1H, t, br), 4,27 (2H, m, br), 3,34 (2H, m, br), 3,09 (2H, m, br), 2,82 (1H, m, br), 1,88-1,81 (3H, m, br), 1,48 (1H, s, br), 1,38 (3H, m, br), 1,24-1,19 (2H, m, br)	(4-{5-ciclopropil-4-[3-(1,1-difluor-etil)-piperazin-1-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il)-fenilamina
279			Método 5: RT: 5,48 min, MI: 424 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,10 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,44 (2H, d), 7,36 (2H, t), 7,06 (1H, t), 6,77 (1H, s), 3,76 (4H, m, br), 3,01 (4H, m), 2,68 (1H, m), 1,26 (2H, m), 0,99 (2H, m)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il -pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenilamina
280			Método 5, RT: 3,26 min, MI: 463 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 9,28 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,11 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,75 (2H, d), 7,69 (1H, d), 7,27 (1H, t), 6,89 (1H, t), 4,12 (2H, m, br), 3,20 (1H, m, br), 2,94 (3H, m, br), 2,71 (4H, m, br), 1,25 (2H, m, br), 1,03 (2H, m, br)	{(S)-4-[5-ciclopropil-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-2-il} acetonitrila

Síntese de ciclopentil-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina [281]



Terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-ciclopentil amino-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B018]

[0983] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B016] [preparado de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema B4] (170 mg, 0,364 mmol), ciclopentil-amina (73 μ L, 0,728 mmol), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (38 mg, 0,073 mmol), terciobutóxido de sódio (54 mg, 0,546 mmol) e dioxano anidro (2 ml) foi aquecida a 110°C de um dia para outro. O solvente foi evaporado em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho com 20 g de SiO_2 , gradiente de 100% de DCM até 96% de DCM/4% de MeOH) para dar o composto título [B018] como um sólido amarelo (92 mg, rendimento de 48%). Método de LCMS: 5, RT: 4,19 min, MI 516,57 [M+H].

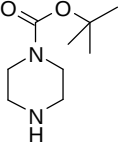
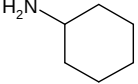
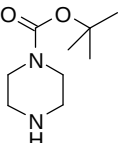
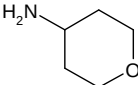
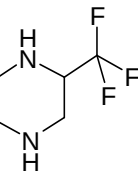
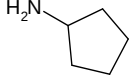


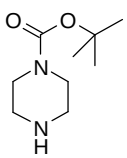
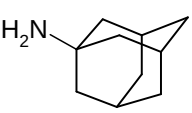
Ciclopentil-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]

pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina [281]

[0984] Uma mistura de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-ciclopentil amino-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [B018] (90 mg, 0,178 mmol) em HCl 4N em dioxano (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi evaporado em pressão reduzida e o resíduo foi diluído com MeOH (5 mL) e vertido num cartucho SCX-2 de 1 g e lavado com DCM e MeOH antes de eluir com NH₃ 2N/MeOH que foi evaporado em pressão reduzida. Depois o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida (SP1, cartucho com 10 g de SiO₂, gradiente de 100% de DCM até 95% de DCM/5% de MeOH) para dar o composto título [281] como um sólido amarelo (26 mg, rendimento 37%). Método de LCMS: 5, RT: 2,22 min, MI 416,25 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO): 8,95 (1H, s), 8,10 (2H, d), 8,08 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 6,75 (1H, d), 4,17 (1H, m), 3,84-3,65 (4H, m), 3,11 (4H, m), 2,91 (1H, m), 2,62 (2H, m), 1,98-1,92 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,24-1,22 (2H, m), 1,03 (2H, m).

[0985] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B4]

Ex.	Amina 1	Amina 2	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
282			Método 5, RT: 2,43 min, MI: 430,28 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,93 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,35 (1H, dd), 6,63 (1H, d), 3,76-3,58 (4H, m, br), 2,87 (4H, m, br), 2,67 (2H, m), 1,94 (2H, d, br), 1,72 (2H, dt, br), 1,59 (1H, d, br), 1,37-1,17 (7H, m), 1,02 (2H, m)	Ciclo-hexil- [4-(5-ciclopropil -4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2 il)-piridin-2-il]-amina
283			Método 5, RT: 1,93 min, MI: 432,23 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,94 (1H, s), 8,10 (1H, d), 8,07 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,40 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,09-3,97 (2H, m), 3,88-3,86 (2H, m), 3,75-3,57 (4H, m), 3,41 (2H, t), 3,15 (1H, d), 2,93 (4H, m), 2,62 (1H, m), 1,90 (2H, d, br), 1,48-1,40 (2H, m), 1,28-1,23 (2H, m), 1,03 (2H, m)	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] (tetraidro-piran-4-il)-amina
284			Método 5, RT: 3,75 min, MI: 484,21 [M+H]	(1H, 400MHz, d4-MeOH 50°C) 9,01 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 4,16-4,07 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 3,13-3,07 (1H, m), 2,75-2,68 (1H, m), 2,13-2,05 (2H, m), 1,82-1,76 (2H, m), 1,69-1,65 (2H, m), 1,60-1,52 (2H, m), 1,28-1,23 (3H, m), 1,06-0,96 (2H, m)	ciclopentil-{4-[5-ciclopropil-4-(3-trifluor metil-piperazin-1 -il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amina

285			Método 5, RT: 3,05 min, MI: 482,25 [M+H]	(¹ H, 500MHz, d6-DMSO) 8,92 (1H, s), 8,05 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,33 (1H, d), 6,36 (1H, s), 3,80-3,52 (4H, m), 2,85 (4H, m, br), 2,62-2,60 (1H, m), 2,10 (6H, m, br), 2,05 (3H, m, br), 1,66 (6H, m, br), 1,24-1,23 (2H, m, br), 1,18-1,16 (1H, m), 1,10-1,08 (1H, m), 1,03-1,00 (2H, m)	adamantan-1-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

Exemplo 303. 2-amino-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benzamida

[0986] 303a) Preparou-se 2(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol a partir de 2-cloro-isonicotinonitrila (0,60 g, 4,3 mmol) e ácido 3-amino-nicotínico (0,50 g, 3,6 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 1a. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (0,479 g, 51%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 13,13 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,74 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J=4,8 Hz, 1H). MS = 259, 261 (MH)+.

[0987] 303b) Preparou-se terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1,50 g, 5,80 mmol) e de terciobutil éster do ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (1,1 mL, 6,6 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma espuma amarela (2,15 g, 87%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,22 (s, 1H), 8,76 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,37-8,29 (m, 3H), 4,94 (br s, 1H), 3,88-3,71

(m, 1H), 3,55-3,29 (m, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 9H). MS = 427, 429(MH)+.

[0988] 303c) Carregou-se um tubo com terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol), 2-amino-benzamida (35,0 mg, 0,257 mmol), acetato de paládio (5,0 mg, 0,022 mmol), 4,5-Bis-(diterciobutil-fosfanil)-9,9-dimetil-9H-xanteno (12,0 mg, 0,0241 mmol), carbonato de cézio (115,0 mg, 0,3530 mmol) e 1,4-dioxano (1 mL, 10 mmol) em atmosfera de nitrogênio. O tubo foi cuidadosamente evacuado e contra jateado uma vez com nitrogênio. O tubo foi selado e aquecido a 100°C e agitado de um dia para outro. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com diclorometano (10 mL), filtrada através de filtro de terra diatomácea e evaporada até uma resina escura. Ao resíduo adicionou-se ácido triflúor-acético (0,5 mL) e diclorometano (0,5 mL). Agitou-se a mistura por 1 h, e os voláteis foram evaporados. Purificou-se o resíduo via cromatografia de fase reversa usando um aparelho de Gilson (10%–30% acetonitrila/água com modificador TFA). Isolou-se 2-amino-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benzamida como o sal de ácido triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,009 g, 9%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 9,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,75-8,70 (m, 2H), 8,55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,60 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,93 (br s, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H). MS = 427(MH)+.

Exemplo 304. 4-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-benzamida

[0989] Preparou-se 4-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-benzamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 4-amino-benzamida (35,0 mg, 0,257 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo (0,008 g, 8%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 9,67 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,74-8,69 (m, 1H), 8,40 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84-7,74 (m, 6H), 7,13 (br s, 1H), 4,95 (br s, 1H), 3,80-3,30 (m, 3H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H). MS = 427 (MH)+.

Exemplo 305. 4-amino-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benzamida

[0990] 4-amino-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benzamida foi um subproduto do Exemplo 304 isolado como sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado laranja-marrom (0,012 g, 12%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 10,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,75-8,70 (m, 2H), 8,54-8,50 (m, 1H), 8,27 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,61 (d, J=7.7 Hz, 2H), 4,95-4,88 (m, 1H), 3,82-3,30 (m, 3H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H). MS = 427(MH)+.

Exemplo 306. {4-[(1S,4S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina

[0991] 306a) Preparou-se terciobutil éster do ácido

(1S,4S)-5-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (250,0 mg, 0,9665 mmol) e de terciobutil éster do ácido (1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (215,0 mg, 1,084 mmol) de maneira análoga à Exemplo 301b. O produto foi isolado como uma resina amarela (0,110 g, 26%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,22 (s, 1H), 8,62-8,55 (m, 2H), 8,37-8,32 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 1H), 5,53 (d, $J=18,5$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J=18,5$ Hz, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,62-3,44 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 9H). MS = 439, 441(MH)+.

[0992] 306b) Preparou-se {4-[(1S,4S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina a partir de terciobutil éster do ácido (1S,4S)-5-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (115,0 mg, 0,2620 mmol) e de anilina (27,0 μL , 0,296 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,133 g, 128%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,49 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,65 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 8,03 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,32 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,44 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,61-3,41 (m, 2H), 2,34 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,07 (d, $J=10,9$ Hz, 1H). MS = 396(MH)+.

Exemplo 307. {4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amida do ácido pirazina-2-

carboxílico

[0993] Preparou-se a {4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amida do ácido pirazina-2-carboxílico a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e da amida do ácido pirazina-2-carboxílico (32,0 mg, 0,260 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,099 g, 100%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,50 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,02-8,86 (m, 4H), 8,77 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,54-3,38 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H). MS = 414(MH)+.

Exemplo 308. 3-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-benzamida

[0994] Preparou-se 3-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-benzamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 3-amino-benzamida (35,0 mg, 0,257 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como liofilizado amarelo (0,005 g, 5%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,49 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,72 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 8,36 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,77 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,41 (d,

J=7,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H). MS = 427(MH)+.

Exemplo 309. 3-amino-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benzamida

[0995] 3-amino-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-benzamida foi um subproduto do Exemplo 308 isolado como base livre como um sólido cor de marfim (0.007g, 7%). ¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 10.53 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.66 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.53 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.05-2.80 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 1.90 (br s, 1H). MS = 427(MH)+.

Exemplo 310. 2-(4-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenoxi)-acetamida

[0996] 310a) Numa suspensão agitada de 4-nitrofenol (2,00 g, 14,4 mmol) e carbonato de potássio (3,0 g, 22 mmol) em acetona (20 mL, 300 mmol) adicionou-se bromo-acetato de etila (1,60 mL, 14,4 mmol). Aqueceu-se a mistura a 30°C de um dia para outro. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com éter (50 mL) e filtrada através de um tampão de terra diatomácea e evaporada. Isolou-se etil éster do ácido (4-nitro-fenoxi)-acético como um sólido cor de marfim. NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,22 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J=7,8 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H). MS = 226 (MH)+.

[0997] 310b) Carregou-se uma garrafa de Paar (500 mL) com 10% de paládio sobre carbono (umidade de 50%) (5/45/50, paládio/negro de fumo/água, 3,0, 14,2 mmol) em acetato de etila/metanol a 2:1 (2:1, acetato de etila/metanol, 75 mL, 510 mmol). A mistura foi desgaseificada e carregada com hidrogênio (50 psi). A mistura foi agitada num aparelho de Paar até cessar a adsorção de hidrogênio. A mistura foi desgaseificada e pulverizada com nitrogênio. A mistura foi filtrada através de um tampão de terra diatomácea e evaporada. Isolou-se etil éster do ácido (4-amino-fenoxi)=acético como um sólido castanho claro (2,65 g, 96%). NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 6,77 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,40 (br s, 2H), 1,29 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). MS = 196 (MH)+.

[0998] 310c) Preparou-se terciobutil éster do ácido (R)-3-{2-[2-(4-etoxi-carbonil-metoxi-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino}-pirrolidina-1-carboxílico a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (200,0 mg, 0,4685 mmol) e de etil éster do ácido (4-amino-fenoxi)-acético (100,0 mg, 0,5122 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. O resíduo alaranjado foi suspenso em metanol (1 mL, 20 mmol) e água (1 mL, 60 mmol) e se adicionou hidróxido de lítio monoidratado (25,0 mg, 0,596 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. Os voláteis foram evaporados para produzir um sólido alaranjado. O sólido alaranjado foi suspenso em 1,4-dioxano (5 mL, 60 mmol). Adicionou-se piridina (0,1 mL, 1 mmol) seguido por dicarbonato de diterciobutila (105,0 mg, 0,4811 mmol) e carbonato de amônio (70,0 mg, 0,728 mmol).

Agitou-se a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura foi diluída com diclorometano (25 mL) e filtrada através de um tampão de terra diatomácea e se evaporou o filtrado. O sólido foi dissolvido em diclorometano (1 mL) e se adicionou ácido triflúor-acético (0,5 mL). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 1 hora e depois, evaporaram-se os voláteis. Purificou-se o resíduo via cromatografia em fase reversa usando um aparelho de Gilson (5%→30% acetonitrila/água com 0.1% de TFA modificador). Isolou-se 2-(4-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenoxi)-acetamida como sal do ácido triflúor-acético como liofilizado laranja-amarelado (0,118 g, 55%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,62 (br s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,98 (br s, 2H), 8,76 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 457 (MH)+.

Exemplo 311. 2-(3-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenoxi)-acetamida

[0999] 311a) Preparou-se etil éster do ácido (3-nitro-fenoxi)-acético a partir de m-nitro-fenol (2,00 g, 14,4 mmol) e bromo-acetato de etila (1,60 mL, 14,4 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 310a. Isolou-se o produto como um óleo amarelo (3,20 g, 99%). NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7,88 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,30 (q, $J=7,1$ Hz, 2H),

1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H). LC/MS = 248 (M+Na)+.

[01000] 311b) Preparou-se etil éster do ácido (3-amino-fenoxi)-acético a partir de etil éster do ácido (3-nitro-fenoxi)-acético (3,20 g, 14,2 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 310b. Isolou-se o produto como um óleo laranja (2,60 g, 94%). NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 7,05 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,35-6,26 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,27 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,67 (br s, 2H), 1,30 (t, J=7.1 Hz, 3H). MS = 196 (MH)+.

[01001] 311c) Preparou-se 2-(3-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenoxi)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (200,0 mg, 0,4685 mmol) e de etil éster do ácido (3-amino-fenoxi)-acético (100,0 mg, 0,5122 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 310c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizador amarelo (0,011 g, 5%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,40 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,72 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 3H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H). MS = 457(MH)+.

Exemplo 313. 2-(4-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenil)-acetamida

[01002] 313a) Numa suspensão agitada de ácido 4-nitro-fenil-acético [A] (1,0 g, 5,5 mmol) e piridina (0,27 mL, 3,3

mmol) em 1,4-dioxano (10 mL, 100 mmol) adicionou-se dicarbonato de diterciobutila (1,3 g, 6,1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, e depois, adicionou-se carbonato de amônio (0,80 g, 8,3 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. Os voláteis foram evaporado para deixar um sólido cor de marfim. O sólido foi triturado com metanol, filtrado e enxaguado com metanol. O filtrado de metanol foi evaporado. Isolou-se 2-(4-nitro-fenil)-acetamida como um sólido cor de marfim. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,18 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,54 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,01 (br s, 1H), 3,55 (s, 2H). LC/MS = 181 (MH)+.

[01003] 313b) Preparou-se 2-(4-amino-fenil)-acetamida a partir de 2-(4-nitro-fenil)-acetamida (0,65 g, 3,6 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 310b. Isolou-se o produto como um sólido amarelo claro (0,57 g, 99%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 7,25 (br s, 1H), 6,89 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,74 (br s, 1H), 6,47 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,89 (br s, 2H), 3,14 (s, 2H). MS = 151 (MH)+.

[01004] 313c) Preparou-se 2-(4-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenil)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico [A] (200,0 mg, 0,4685 mmol) e de 2-(4-amino-fenil)-acetamida (85,0 mg, 0,566 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. O produto foi isolado como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,029 g, 14%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,36 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,72 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 8,30 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8,25 (d,

J=5,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,86 (br s, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,51-3,30 (m, 5H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 441 (MH)+.

Exemplo 314. 2-(4-amino-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01005] 2-(4-amino-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida foi um subproduto do Exemplo 313. O produto isolado como o sal do ácido trifluór-acético foi um liofilizado amarelo (0,018 g, 8%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 10,84 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,71 (d, J=5,5 Hz, 2H), 8,50 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J=7,5 Hz, 2H), 4,95-4,87 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 3H), 3,51-3,33 (m, 3H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 441 (MH)+.

Exemplo 316. 2-(3-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenil)-acetamida

[01006] 316a) Preparou-se 2-(3-nitro-fenil)-acetamida a partir do ácido (3-nitro-fenil)-acético (1,0 g, 5,5 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 13a. Isolou-se o produto como um sólido bruto cor de marfim (1,2 g, 50%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,01 (br s, 1H), 3,56 (s, 2H). MS = 181 (MH)+.

[01007] 316b) Preparou-se 2-(3-amino-fenil)-acetamida a partir de 2-(3-nitro-fenil)-acetamida (1,2 g, 6,7 mmol) de

maneira análoga à do Exemplo 10b. Isolou-se o produto como um sólido cor de marfim (1,0 g, 70%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 7,32 (br s, 1H), 6,90 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,79 (br s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,42-6,37 (m, 2H), 4,97 (br s, 2H), 3,18 (s, 2H). MS = 151 (MH)+.

[01008] 316c) Preparou-se 2-(3-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenil)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (200,0 mg, 0,4685 mmol) e de 2-(3-amino-fenil)-acetamida (85,0 mg, 0,566 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,055 g, 26%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,50 (br s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,91 (br s, 2H), 8,72 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,25 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 4,97-4,87 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 5H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 441 (MH)+.

Exemplo 317. 2-(3-amino-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01009] 2-(3-amino-fenil) -N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida foi um subproduto do Exemplo 16. O produto foi isolado como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,047 g, 23%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,90 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,75-8,70 (m, 2H), 8,51 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J=5,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J=7,8$ Hz, 1H),

7,10-7,02 (m, 3H), 6,94 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,40-4,00 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 3H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 441(MH)+.

Exemplo 318. {2-[2-(5-fenil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01010] Preparou-se {2-[2-(5-fenil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 5-fenil-piridin-2-il-amina (36,0 mg, 0,212 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. O produto foi isolado como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,098 g, 97%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 9,28 (s, 1H), 8,92 (br s, 2H), 8,78-8,74 (m, 2H), 8,66-8,63 (m, 2H), 8,49 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H). MS = 461 (MH)+.

Exemplo 319. {2-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01011] Preparou-se {2-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 6-morfolin-4-il-piridin-3-il-amina (39,0 mg, 0,218 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado marrom

alaranjado (0,082 g, 80%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,71 (br s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (br s, 2H), 8,77 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,29-8,24 (m, 2H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,78 (dd, $J=5,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,15 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 5H), 3,55-3,34 (m, 8H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 320. (2-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01012] Preparou-se (2-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il-amina (41,0 mg, 0,213 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado marrom (0,094 g, 90%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,86 (br s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,04 (br s, 2H), 8,76 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=9,0$, 2,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=5,4$, 1.2 Hz, 1H), 7,02 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,59-3,34 (m, 5H), 3,18-3,02 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H). MS = 483 (MH)+.

Exemplo 321. 2-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila.

[01013] Preparou-se 2-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-

pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (25,0 mg, 0,210 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,012 g, 13%).

Exemplo 322. {2-[2-(4-imidazol-1-il-metil-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina.

[01014] Preparou-se {2-[2-(4-imidazol-1-il-metil-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 4-imidazol-1-il-metil-fenilamina (37,0 mg, 0,214 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,097 g, 95%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,56 (s, 1H), 9,24 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,06 (br s, 2H), 8,77 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 4H), 7,70 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,01-4,92 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 3H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H). MS = 464 (MH)+.

Exemplo 323. 2-(3-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-fenoxi)-acetamida.

[01015] Preparou-se 2-(3-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-fenoxi)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (150,0 mg, 0,3283 mmol) e de etil éster do ácido (3-amino-fenoxi)-acético (75,0 mg, 0,384 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c, 10c e 1c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,082 g, 41%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,42 (s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,89-8,80 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=5,4$, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J=7,8$, 1,7 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,52-3,30 (m, 3H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H). MS = 487 (MH)+.

Exemplo 324. 2-(3-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-fenil)-acetamida.

[01016] Preparou-se 2-(3-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-fenil)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (150,0 mg, 0,3283 mmol) e de 2-(3-amino-fenil)-acetamida (60,0 mg, 0,400 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. O produto foi isolado como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,043 g, 22%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,36 (s, 1H), 9,00-8,77 (m, 3H), 8,40 (s, 1H),

8,31 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,22 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,50-3,23 (m, 5H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 471(MH)+.

Exemplo 325. 2-(3-amino-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida.

[01017] 2-(3-amino-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida foi um subproduto do Exemplo 24. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como liofilizado amarelo (0,033 g, 17%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,84 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,00-8,78 (m, 3H), 8,50 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 1H), 7,00-6,65 (m, 3H), 5,00-4,01 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,80-3,28 (m, 8H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 471 (MH)+.

Exemplo 326. 2-(4-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenil)-acetamida.

[01018] Preparou-se 2-(4-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenil)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (150,0 mg, 0,3283 mmol) e de 2-(4-amino-fenil)-acetamida (60,0 mg, 0,400 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,072 g, 37%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,29

(s, 1H), 9,10-8,80 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 5H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 471 (MH)+.

Exemplo 327. 2-(4-amino-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida.

[01019] 2-(4-amino-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida foi um subproduto do Exemplo 26. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,025g, 13%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,81 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,02-8,83 (m, 3H), 8,49 (dd, J=5,2, 0,70 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,47-3,28 (m, 3H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 471 (MH)+.

Exemplo 328. 1-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila

[01020] Preparou-se 1-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila (30,0 mg, 0,210 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto

como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado cor de marfim (0,068 g, 71%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,83 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,79-8,75 (m, 4H), 8,72 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,57-3,39 (m, 3H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H). MS = 434 (MH) $^+$.

Exemplo 329. {5-metoxi-2-[2-(5-fenil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01021] Preparou-se {5-metoxi-2-[2-(5-fenil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,164 mmol) e de 5-fenil-piridin-2-il-amina (31,0 mg, 0,182 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,043 g, 43%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,04-8,85 (m, 3H), 8,66-8,61 (m, 2H), 8,48 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23-8,15 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,51 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,54-3,30 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H). MS = 491 (MH) $^+$.

Exemplo 330. {5-metoxi-2-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01022] Preparou-se {5-metoxi-2-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-

il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,164 mmol) e de 6-morfolin-4-il-piridin-3-il-amina (33,0 mg, 0,184 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado castanho claro (0,033 g, 33%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,02-8,82 (m, 3H), 8,60-8,52 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,76-3,63 (m, 5H), 3,50-3,29 (m, 7H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 500 (MH)+.

Exemplo 331. (5-metoxi-2-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il-amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01023] Preparou-se (5-metoxi-2-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il-amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,164 mmol) e de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il-amina (35,0 mg, 0,182 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado marrom (0,036 g, 29%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,69 (br s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 9,06-8,81 (m, 3H), 8,51 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=9,1$, 2,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,04-4,98 (m, 1H),

4,32-4,26 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 3H), 3,16-3,01 (m, 4H), 2,86 (d, J=4,3 Hz, 3H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 513 (MH)+.

Exemplo 332. 2-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila

[01024] Preparou-se 2-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,164 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (22,0 mg, 0,185 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,014 g, 15%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,42 (s, 1H), 8,98-8,80 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=5,0, 1,3 Hz, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H). MS = 440 (MH)+.

Exemplo 333. {2-[2-(4-imidazol-1-il-metil-fenilamino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01025] Preparou-se {2-[2-(4-imidazol-1-il-metil-fenilamino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg,

0,164 mmol) e de 4-imidazol-1-il-metil-fenilamina (32,0 mg, 0,185 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo-laranja (0,037 g, 37%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,53 (s, 1H), 9,24-9,22 (m, 1H), 9,18-8,92 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,78 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,52-3,29 (m, 3H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 494 (MH)+.

Exemplo 334. 2-fenil-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01026] Preparou-se 2-fenil-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de benzeno-acetamida (27,0 mg, 0,200 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado castanho claro (0,036 g, 38%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,89 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,73-8,69 (m, 2H), 8,50 (dd, J=5,2, 0,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,41-7,24 (m, 5H), 4,93-4,85 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 426 (MH)+.

Exemplo 335. 2-(4-metoxi-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01027] Preparou-se 2-(4-metoxi-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 4-metoxi-fenil-acetamida (33,0 mg, 0,200 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,021 g, 21%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,81 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,71 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 6H), 3,49-3,34 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 456 (MH)+.

Exemplo 336. 2-(2-metoxi-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01028] 336a) Preparou-se 2-(2-metoxi-fenil)-acetamida a partir do ácido 2-metoxi-benzeno-acético (1,0 g, 6,0 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 13a. Isolou-se o produto como um sólido branco (0,64 g, 64%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 7,24-7,18 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=7,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,81 (br s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35 (s, 2H). MS = 166 (MH)+.

[01029] 336b) Preparou-se 2-(2-metoxi-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 2-(2-metoxi-fenil)-acetamida (32,0 mg, 0,194 mmol) de

maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizador castanho claro (0,048 g, 48%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,84 (br s, 2H), 8,71 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,50 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 5H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,49-3,30 (m, 3H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H). MS = 456 (MH)+.

Exemplo 337. 2-(3-metoxi-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01030] Preparou-se 2-(3-metoxi-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (75,0 mg, 0,176 mmol) e de 2-(3-metoxi-fenil)-acetamida (32,0 mg, 0,194 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado castanho claro (0,099 g). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,86 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,73-8,68 (m, 2H), 8,50 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J=5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 6H), 3,51-3,34 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H). MS = 456 (MH)+.

Exemplo 338. {2-[2-(4-metil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01031] Preparou-se {2-[2-(4-metil-piridin-2-il amino)-

piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 4-metil-piridin-2-il-amina (31,0 mg, 0,287 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,107 g). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,28-9,27 (m, 1H), 8,99 (br s, 2H), 8,84-8,79 (m, 1H), 8,77-8,74 (m, 1H), 8,55 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H). MS = 399 (MH)+.

Exemplo 339. {2-[2-(4-cloro-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina
[01032] Preparou-se {2-[2-(4-cloro-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (105,0 mg, 0,2460 mmol) e de 4-cloro-piridin-2-il-amina (37,0 mg, 0,288 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,124 g, 96%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,43 (br s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,75-8,70 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H). MS = 419 (MH)+.

Exemplo 340. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina

[01033] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (352,0 mg, 0,7704 mmol) e de 2-amino-pirazina (81 mg, 0,85 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como uma base livre sólida cor de marfim (0,050 g, 16%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,22 (s, 1H), 9,17 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (dd, $J=1,6, 2,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=1,3, 5,2$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 4H). MS = 416 (MH)+.

Exemplo 341. 6-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-nicotinonitrila

[01034] Preparou-se 6-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-nicotinonitrila a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 6-amino-nicotinonitrila (33,0 mg, 0,277 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como liofilizado amarelo claro (0,016 g, 13%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,60 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 3H), 8,75-8,72 (m, 2H), 8,69 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,78-3,70 (m,

1H), 3,51-3,35 (m, 3H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H). MS = 410 (MH)+.

Exemplo 342. 2-[4-(4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-isonicotinonitrila

[01035] 342a) Preparou-se o terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (500,0 mg, 1933 mmol) e de 1-piperazino-carboxilato de terciobutila (432,0 mg, 2,320 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma espuma amarela (0,817 g, 99%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,30 (s, 1H), 8,64-8,60 (m, 2H), 8,38-8,35 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 4H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). MS = 427 (MH)+.

[01036] 342b) Preparou-se 2-[4-(4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-isonicotinonitrila a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (31,0 mg, 0,260 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,015 g, 12%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,44 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,53-8,48 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,42-3,37 (m, 4H). MS = 410 (MH)+.

Exemplo 343. {2-[2-(4-morfolin-4-il-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01037] Preparou-se {2-[2-(4-morfolin-4-il-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 4-morfolin-4-il-piridin-2-il-amina (47,0 mg, 0,262 mmol)[preparada tal como descrito em W02006/040520] de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como uma base livre sólida de cor amarelo claro (0,016 g, 14%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,51 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,67-8,52 (m, 2H), 8,35-8,27 (m, 2H), 7,95 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 4,97-4,75 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 4H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 344. 6-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-nicotinonitrila

[01038] 344a) Preparou-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol a partir de 2-cloro-isonicotinonitrila (0,96 g, 6,9 mmol) e do ácido 3-amino-5-metoxi-isonicotínico (0,97 g, 5,8 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 150a. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (0,774 g, 46%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_1\text{-TFA}$, δ , ppm): 9,24 (s, 1H), 9,11 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,85 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 4,36 (s, 3H). MS = 289 (MH)+.

[01039] 344b) Preparou-se o terciobutil éster do ácido R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico a partir de

2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (0,50 g, 1.7 mmol) e de terciobutil éster do ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (0,32 mL, 1,9 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido marrom claro (0,50 g, 63%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,84 (s, 1H), 8,61 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,24-8,17 (m, 1H), 5,09-4,92 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,55-3,32 (m, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 9H). MS = 457(MH)+.

[01040] 344c) Preparou-se 6-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-nicotinonitrila a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (160,0 mg, 0,3502 mmol) e de 6-amino-nicotinonitrila (50,0 mg, 0,420 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,043 g, 22%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,60 (s, 1H), 9,00-8,80 (m, 4H), 8,72 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=5,3$, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,01-4,93 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,52-3,30 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H). MS = 440 (MH)+.

Exemplo 345. {2-[2-(5-metil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01041] Preparou-se {2-[2-(5-metil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-

pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 5-metil-piridin-2-il-amina (30,0 mg, 0,277 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,033 g, 27%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,27 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,81-8,77 (m, 1H), 8,76 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,52-8,45 (m, 2H), 8,29 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 4H). MS = 399 (MH)+.

Exemplo 346. {2-[2-(5-cloro-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01042] Preparou-se {2-[2-(5-cloro-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 2-amino-5-cloro-piridina (36,0 mg, 0,280 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como liofilizado amarelo (0,081 g, 65%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,36 (br s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,74 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,27 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,97-4,87 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H). MS = 419 (MH)+.

Exemplo 347. 2-[2-(pirimidin-4-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01043] Preparou-se 2-[2-(pirimidin-4-il amino)-piridin-

4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de pirimidin-4-il-amina (27,0 mg, 0,284 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluoracético como um liofilizado cor de marfim (0,033 g, 28%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 11,07 (br s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,07 (br s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,87 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,35 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H). MS = 386 (MH)+.

Exemplo 348. 2-(3-ciano-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01044] 348a) Preparou-se 2-(3-ciano-fenil)-acetamida a partir do ácido (3-ciano-fenil)-acético (1,0 g, 6,2 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido cor de marfim (0,50 g, 50%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 7,72-7,69 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 6,97 (br s, 1H), 3,47 (s, 2H). MS = 161 (MH)+.

[01045] 348b) Preparou-se 2-(3-ciano-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 2-(3-ciano-fenil)-acetamida (45,0 mg, 0,281 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluoracético como um liofilizado amarelo claro (0,125 g, 94%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ ,

ppm): 10,97 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,73-8,69 (m, 2H), 8,51 (dd, J=5,1, 0,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=5,6, 0,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,58 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H). MS = 451 (MH)+.

Exemplo 349. 2-(4-ciano-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01046] 349a) Preparou-se 2-(4-ciano-fenil)-acetamida a partir do ácido (4-ciano-fenil)-acético (1,0 g, 6,2 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido cor de marfim (0,71 g, 71%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 7,77 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,98 (br s, 1H), 3,49 (s, 2H). MS = 161 (MH)+.

[01047] 349b) Preparou-se 2-(4-ciano-fenil)-N-{4-[4-((R)-pirrolidin-3-il amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (120,0 mg, 0,2811 mmol) e de 2-(4-ciano-fenil)-acetamida (45,0 mg, 0,281 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado laranja claro (0,148 g, 93%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 10,98 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,73-8,68 (m, 2H), 8,51 (dd, J=5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=5,7, 0,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,93-4,84 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,51-3,32 (m,

3H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H). MS = 451 (MH)+.

Exemplo 350. (R)-pirrolidin-3-il-{2-[2-(4-triflúor-metil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-amina

[01048] Preparou-se (R)-pirrolidin-3-il-{2-[2-(4-triflúor-metil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 4-triflúor-metil-piridin-2-il-amina (46,0 mg, 0,284 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,127 g, 95%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,57 (s, 1H), 9,26 (d, $J=0,4$ Hz, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,75-8,72 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=5,7, 0,6$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (dd, $J=5,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=5,9, 1,0$ Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H). MS = 453 (MH)+.

Exemplo 351. (R)-pirrolidin-3-il-{2-[2-(5-triflúor metil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-amina

[01049] Preparou-se (R)-pirrolidin-3-il-{2-[2-(5-triflúor metil-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 5-triflúor-metil-piridin-2-il-amina (46,0 mg, 0,284 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1c.

Isolou-se o produto como um sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,102 g, 76%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,64 (s, 1H), 9,27 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,75-7,73 (m, 3H), 8,66-8,63 (m, 1H), 8,48 (dd, $J=5,2, 0,3$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=5,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=9,1, 2,5$ Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 4,99-4,90 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H). MS = 453 (MH)+.

Exemplo 352. 2-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-isonicotinonitrila

[01050] 352a) Preparou-se o terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (2,0 g, 6,9 mmol) e de 1-piperazina-carboxilato de terciobutila (1,5 g, 8,3 mmol; Fornecedor = Aldrich) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido cor de marfim (1,35 g, 43%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,88 (s, 1H), 8,61 (dd, $J=4,9, 0,8$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 4H), 3,57-3,52 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). MS = 457, 459 (MH)+.

[01051] 352b) Preparou-se 2-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-isonicotinonitrila a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0.2188 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (31,0 mg, 0,260 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,105 g, 86%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm):

10,49 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (dd, J=5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (dd, J=5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 440 (MH)+.

Exemplo 353. 6-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-nicotinonitrila

[01052] Preparou-se 6-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-nicotinonitrila a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-amino-nicotinonitrila (31,0 mg, 0,260 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,109 g, 89%). ¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 10,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,90-8,82 (m, 3H), 8,72 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 4H), 3,37-3,31 (m, 4H). MS = 440 (MH)+.

Exemplo 354. {4-[5-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina

[01053] 354a) Preparou-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (190,0 mg, 0,6581 mmol) e de 4-piperidin-4-il-morfolina (134,0 mg, 0,7871 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido vermelho-laranja (0,146 g, 50%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO,

δ , ppm): 8,84 (s, 1H), 8,60 (dd, $J=4,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,28 (d, $J=11,6$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,15 (t, $J=11,6$ Hz, 2H), 2,53-2,46 (m, 5H), 1,96 (d, $J=11,3$ Hz, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H). (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 8,97 (s, 1H), 8,52 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,36 (d, $J=13,2$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,06 (d, $J=12,7$ Hz, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H). MS = 441, 443 (MH)+.

[01054] 354b) Preparou-se {4-[5-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina (80,0 mg, 0,181 mmol) e de anilina (18,6 μL , 0,204 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,108 g, 97%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,74 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,70 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=12,6$ Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,04 (d, $J=11,7$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J=12,1$ Hz, 2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,51 (d, $J=12,1$ Hz, 2H), 3,22-3,10 (m, 4H), 2,25 (d, $J=10,4$ Hz, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H). MS = 498 (MH)+.

Exemplo 355. 2-(4-ciano-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01055] Preparou-se 2-(4-ciano-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-

cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-(4-ciano-fenil)-acetamida (45,0 mg, 0,281 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado laranja claro (0,102 g, 78%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,99 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (br s, 2H), 8,51 (dd, $J=5,2$, 0,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 4H), 3,31 (br s, 4H). MS = 481 (MH)+.

Exemplo 356. 2-(3-ciano-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01056] Preparou-se 2-(3-ciano-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e 2-(3-ciano-fenil)-acetamida (45,0 mg, 0,281 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como um liofilizado amarelo claro (0,125 g, 96%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,97 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,52 (dd, $J=5,1$, 0,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=5,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,57 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 4H), 3,31 (br s, 4H). MS = 481 (MH)+.

Exemplo 357. {2-[2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01057] Preparou-se {2-[2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2342 mmol) e de 5-morfolin-4-il-piridin-2-il-amina (48,0 mg, 0,268 mmol) [preparada tal como descrito em Toogood, P. L.; et. al. *J. Med. Chem.* 2005, 48(7), 2388-2406] de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado laranja (0,103 g, 60%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,27 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,83-8,79 (m, 1H), 8,76 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,94 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,87-7,86 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 4H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,55-3,36 (m, 3H), 3,17-3,13 (m, 4H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 358. {2-[2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01058] Preparou-se {2-[2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (115,0 mg, 0,2694 mmol) e de 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina (58,0 mg, 0,278 mmol) [preparada tal como descrito em W02008/051547] de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado laranja-marrom (0,155 g, 93%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm):

10,25 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,08 (br s, 2H), 8,87 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,77 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,55-3,33 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H). MS = 499 (MH)+.

Exemplo 359. (2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01059] Preparou-se (2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (115,0 mg, 0,2517 mmol) e de 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina (55,0 mg, 0,264 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado laranja-marrom (0,150 g, 92%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,25 (br s, 1H), 9,05 (br s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=6,5, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,76 (m, 4H), 3,32 (br s, 4H), 3,25-3,21 (m, 4H). MS = 529 (MH)+.

Exemplo 360. {5-metoxi-2-[2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01060] Preparou-se {5-metoxi-2-[2-(2-metoxi-4-morfolin-

4-il-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina (55,0 mg, 0,264 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado laranja-marrom (0,057g, 40%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,13 (br s, 1H), 9,21-9,00 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=6,4, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H). MS = 529 (MH)+.

Exemplo 361. (5-metoxi-2-{2-[4-(tetraidro-piran-4-il)-fenilamino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01061] Preparou-se (5-metoxi-2-{2-[4-(tetraidro-piran-4-il)-fenilamino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-(tetraidro-piran-4-il)-fenilamina (43,0 mg, 0,243 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,109 g, 81%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,41 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d,

J=5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (dd, J=5,5, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,50-3,28 (m, 5H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 4H). MS = 498 (MH)+.

Exemplo 362. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[4-(tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amina

[01062] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[4-(tetraidro-piran-4-il)-fenil]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-(tetraidro-piran-4-il)-fenilamina (43,0 mg, 0,243 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo (0,099 g, 74%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm,): 9,43 (br s, 1H), 8,95-8,83 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (dd, J=5,4, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,44 (ddd, J=11,2, 11,2, 3,0 Hz, 2H), 3,35-3,29 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 4H). MS = 498 (MH)+.

Exemplo 363. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina

[01063] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-2-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-

piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-metil-piridin-2-il-amina (27,0 mg, 0,250 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,100 g, 84%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 11,72 (br s, 1H), 9,03-8,90 (m, 3H), 8,55 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), MS = 429 (MH)+.

Exemplo 364. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-metil-piridin-2-il)-amina

[01064] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-metil-piridin-2-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (110,0 mg, 0,2407 mmol) e de 5-metil-piridin-2-il-amina (27,0 mg, 0,250 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,122 g, 93%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 11,73 (br s, 1H), 8,98 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,54 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,42 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). MS = 429 (MH)+.

Exemplo 365. (4-cloro-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01065] Preparou-se (4-cloro-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-

amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-cloro-piridin-2-il-amina (32,0 mg, 0,249 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,107 g, 86%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,56 (br s, 1H), 9,00-8,85 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dd, $J=5,4$, 1,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=5,6$, 1,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,37-3,29 (m, 4H). MS = 449 (MH)+.

Exemplo 366. (5-cloro-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01066] Preparou-se (5-cloro-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (110,0 mg, 0,2407 mmol) e de 2-amino-5-cloro-piridina (32,0 mg, 0,249 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,134 g, 98%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,45 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,34-8,32 (s, 1H), 7,90 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 449 (MH)+.

Exemplo 367. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-triflúor-metil-piridin-2-il)-amina

[01067] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-triflúor-metil-piridin-2-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-triflúor-metil-piridin-2-il-amina (40,0 mg, 0,247 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um sólido amarelo (0,116 g, 88%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,49 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 483 (MH)+.

Exemplo 368. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-triflúor-metil-piridin-2-il)-amina

[01068] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-triflúor-metil-piridin-2-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 5-triflúor-metil-piridin-2-il-amina (40,0 mg, 0,247 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,116 g, 88%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,56 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (dd, $J=9,0, 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94-3,88

(m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 483 (MH)+.

Exemplo 369. 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01069] 369a) Preparou-se 2-(4-cloro-fenil)-acetamida a partir do ácido (4-cloro-fenil)-acético (1,0 g, 5,9 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido branco (0,97 g, 97%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 7,47 (br s, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,90 (br s, 1H), 3,37 (s, 2H). MS = 170, 172 (MH)+.

[01070] 369b) Preparou-se 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-(4-cloro-fenil)-acetamida (42,0 mg, 0,248 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,101 g, 76%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 10,92 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,51 (dd, J=5,1, 0,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 4H). MS = 490 (MH)+.

Exemplo 370. 2-(3-cloro-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01071] 370a) Preparou-se 2-(3-cloro-fenil)-acetamida a partir do ácido (3-cloro-fenil)-acético (1,0 g, 5,9 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido branco (0,82 g, 82%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO,

δ , ppm): 7,50 (br s, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,93 (br s, 1H), 3,39 (s, 2H). MS = 170, 172 (MH)+.

[01072] 370b) Preparou-se 2-(3-cloro-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-(3-cloro-fenil)-acetamida (42,0 mg, 0,248 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,103 g, 77%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,94 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,51 (dd, $J=5,0$, 0,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,35-3,29 (m, 4H). MS = 490 (MH)+.

Exemplo 371. N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-fenil-acetamida

[01073] Preparou-se N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-fenil-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de benzeno-acetamida (34,0 mg, 0,252 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,120 g, 96%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,90 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,51 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (dd, $J=5,0$, 1,3 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,78

(s, 2H), 3,35-3,28 (m, 4H). MS = 456 (MH)+.

Exemplo 372. 2-(3-metoxi-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01074] Preparou-se 2-(3-metoxi-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-(3-metoxi-fenil)-acetamida (43,0 mg, 0,260 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,056 g, 42%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,87 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,51 (dd, J=5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,35-3,29 (m, 4H). MS = 486 (MH)+.

Exemplo 373. N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-(3-triflúor metil-fenil)-acetamida

[01075] 373a) Preparou-se 2-(3-triflúor-metil-fenil)-acetamida a partir do ácido (3-triflúor-metil-fenil)-acético (1,0 g, 4,9 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido branco (0,88 g, 88%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 7,63-7,51 (m, 5H), 6,96 (br s, 1H), 3,50 (s, 2H). MS = 204 (MH)+.

[01076] 373b) Preparou-se N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-(3-triflúor metil-fenil)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-

4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-(3-triflúor-metil-fenil)-acetamida (53,0 mg, 0,261 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,037 g, 26%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,98 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,52 (dd, $J=5,1, 0,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=5,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 4H). MS = 524 (MH)+.

Exemplo 374. 2-(4-metoxi-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01077] Preparou-se 2-(4-metoxi-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-metoxi-fenil-acetamida (43,0 mg, 0,260 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,067 g, 50%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,83 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,50 (dd, $J=5,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (dd, $J=5,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,35-3,29 (m, 4H). MS = 486 (MH)+.

Exemplo 375. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina

[01078] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido

[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (106,0 mg, 0,2320 mmol) e de 6-morfolin-4-il-piridin-3-il-amina (48,0 mg, 0,268 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,148 g, 87%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,52 (br s, 1H), 8,98-8,85 (m, 3H), 8,59 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,09 (br s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H). MS = 500 (MH)+.

Exemplo 376. {2-[2-(piridin-3-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01079] Preparou-se {2-[2-(piridin-3-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (103,0 mg, 0,2413 mmol) e de 3-amino-piridina (27,0 mg, 0,287 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,141 g, 95%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,25 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,24 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 8,97 (br s, 2H), 8,76 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,51-8,45 (m, 2H), 8,38 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=5,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=5,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=8,2, 5,34$ Hz, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H). MS = 385 (MH)+.

Exemplo 377. {5-metoxi-2-[2-(piridin-3-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01080] Preparou-se {5-metoxi-2-[2-(piridin-3-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (107,0 mg, 0,2342 mmol) e de 3-amino-piridina (25,0 mg, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo claro (0,063 g, 41%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,15 (br s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 3H), 8,34 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 5,09-5,00 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,52-3,29 (m, 3H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H). MS = 415 (MH)+.

Exemplo 378. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridin-3-il-amina

[01081] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 3-amino-piridina (25,0 mg, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,123 g, 87%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,17 (br s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,02-8,88 (m, 3H), 8,49-8,42 (m, 3H), 8,34 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,74

(dd, J=8,3, 5,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 415 (MH)+.

Exemplo 379. 2-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-isonicotinamida

[01082] Preparou-se 2-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-isonicotinamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-amino-isonicotinamida (36,0 mg, 0,262 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,004 g, 2%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 8,94 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 458 (MH)+.

Exemplo 380. 6-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-nicotinamida

[01083] Preparou-se 6-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-nicotinamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-amino-nicotinamida (36,0 mg, 0,262 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,047 g, 37%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 9,08 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,45

(s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,10-7,99 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,96-3,92 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H), MS = 458 (MH)+.

Exemplo 382. (3-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01084] Preparou-se (3-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (110,0 mg, 0,2407 mmol) e de 3-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina (55,0 mg, 0,264 mmol) [preparada tal como descrito em W02008/051547] de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado laranja (0,147 g, 95%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 9,71 (br s, 1H), 9,12-8,95 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,25 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,35-3,29 (m, 4H), 3,17-3,00 (m, 4H). MS = 529 (MH)+.

Exemplo 383. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina

[01085] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-metil-4-morfolin-4-il-fenilamina (50,0 mg, 0,260

mmol)[preparado tal como descrito em W02008/051547] de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado laranja (0,125 g, 91%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,06 (br s, 1H), 9,07-8,95 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=6,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=8,8, 2,7$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,34-3,27 (m, 4H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). MS = 513 (MH)+.

Exemplo 384. 5-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-piridina-2-carbonitrila

[01086] Preparou-se 5-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-piridina-2-carbonitrila a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 5-amino-piridina-2-carbonitrila (32,0 mg, 0,269 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,093 g, 76%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,24 (s, 1H), 8,95 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,56 (dd, $J=8,7, 2,6$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=5,4, 1,4$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H). MS = 440 (MH)+.

Exemplo 385. {5-metoxi-2-[2-(pirimidin-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

[01087] Preparou-se {5-metoxi-2-[2-(pirimidin-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-

pirrolidin-3-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il amino]-pirrolidina-1-carboxílico (108,0 mg, 0,2364 mmol) e de pirimidin-5-il-amina (25,0 mg, 0,263 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,029 g, 22%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,77 (s, 1H), 9,22-9,21 (m, 2H), 9,00-8,80 (m, 3H), 8,74 (s, 1H), 8,43-8,40 (m, 2H), 8,18 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (dd, $J=5,3, 1,4$ Hz, 1H), 5,08-4,98 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 3H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H). MS = 416 (MH)+.

Exemplo 386. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirimidin-5-il-amina

[01088] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirimidin-5-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de pirimidin-5-il-amina (25,0 mg, 0,263 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,073 g, 62%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,79 (s, 1H), 9,22-9,21 (m, 2H), 8,98-8,95 (m, 3H), 8,74 (s, 1H), 8,43-8,40 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=5,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,37-3,29 (m, 4H). MS = 416 (MH)+.

Exemplo 387. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amina

[01089] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amina a

partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (102,0 mg, 0,2232 mmol) e de 2-piridinamina (25,0 mg, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo (0,056 g, 47%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 11,54 (br s, 1H), 9,05-8,90 (m, 3H), 8,53 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,39 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,94-3,89 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 415 (MH)+.

Exemplo 388. 2-[4-(5-metoxi-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-isonicotinonitrila

[01090] 388a) Preparou-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (0,25 g, 0,86 mmol) e de morfolina (0,10 mL, 1,1 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (0,269 g, 87%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,87 (s, 1H), 8,60 (dd, $J=5,0$, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 8H). MS = 358 (MH)+.

[01091] 388b) Preparou-se 2-[4-(5-metoxi-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino] isonicotinonitrila a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina (100,0 mg, 0,2795 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (40,0 mg, 0,336 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo (0,014 g, 9%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 11,54 (br s, 1H), 9,05-8,90 (m, 3H), 8,53 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,39 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,94-3,89 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 415 (MH)+.

DMSO, δ , ppm): 10,63 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,82-3,74 (m, 8H). MS = 441 (MH)+.

Exemplo 389. 2-(3-ciano-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01092] Preparou-se 2-(3-ciano-fenil)-N-[4-(5-metoxi-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina (110,0 mg, 0,3074 mmol) e de 2-(3-ciano-fenil)-acetamida (54,0 mg, 0,337 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,082 g, 44%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,96 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,49 (dd, J=5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,79-3,69 (m, 8H). MS = 482 (MH)+.

Exemplo 390. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina

[01093] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (106,0 mg, 0,2320 mmol) e de 3,4,5-trimetoxi-anilina (48,0 mg, 0,262 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado laranja (0,074 g, 52%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,45 (br s, 1H),

8,98-8,84 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,79 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,36-3,29 (m, 4H). MS = 504 (MH)+.

Exemplo 391. N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il) -piridin-2-il]-2-(4-triflúor-metil-fenil)-acetamida

[01094] 391a) Preparou-se 2-(4-triflúor-metil-fenil)-acetamida a partir do ácido (4-triflúor-metil-fenil)-acético (1,0 g, 4,9 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido branco (0,92 g, 92%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 7,66 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,54 (br s, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,96 (br s, 1H), 3,49 (s, 2H). MS = 204 (MH)+.

[01095] 391b) Preparou-se N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-(4-triflúor-metil-fenil)-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-(4-triflúor-metil-fenil)-acetamida (54,0 mg, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,051 g, 36%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,99 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (br s, 2H), 8,52 (dd, J=5,1, 0,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 4H). MS = 524 (MH)+.

Exemplo 392. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-fenil-piridin-3-il)-amina

[01096] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-fenil-piridin-3-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-fenil-piridin-3-il-amina (45,0 mg, 0,264 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,086 g, 65%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,82 (s, 1H), 9,01 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,95-8,85 (m, 3H), 8,46-8,40 (m, 3H), 8,06-7,95 (m, 4H), 7,80 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 491 (MH)+.

Exemplo 393. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-3-il)-amina

[01097] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-3-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-metil-piridin-3-il-amina (29,0 mg, 0,268 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,068 g, 56%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,22 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,96 (br s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd, $J=5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H), 2,61 (s, 3H). MS = 429 (MH)+.

Exemplo 394. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]

pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina
 [01098] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 5-amino-2-metoxi-piridina (33,0 mg, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado laranja (0,091 g, 74%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,43 (s, 1H), 9,00-8,85 (m, 3H), 8,48 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J=8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=5,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,86 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 4H). MS = 445 (MH)+.

Exemplo 395. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-triflúor-metil-piridin-3-il)-amina

[01099] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-triflúor-metil-piridin-3-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-triflúor-metil-piridin-3-il-amina (43,0 mg, 0,265 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado laranja (0,084 g, 64%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,09 (s, 1H), 8,96 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,94-8,84 (m, 3H), 8,61 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1H), 8,46-8,42 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (d,

J=8,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 483 (MH)+.

Exemplo 396. N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-2-piridin-3-il-acetamida

[01100] Preparou-se N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-2-piridin-3-il-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-piridin-3-il-acetamida (35,0 mg, 0,257 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo (0,008 g, 6%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,99 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,95-8,75 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,51 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,48-3,28 (m, 3H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H). MS = 457 (MH)+.

Exemplo 397. 2-{4-[5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

[01101] 397a) Preparou-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (0,25 g, 0,86 mmol) e de 1-metil-piperazina (0,12 mL, 1,0 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como agulhas castanho claro (0,283 g, 88%). NMR de

^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33-8,29 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 4H), 2,52-2,48 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). MS = 371, 373 (MH)+.

[01102] 397b) Preparou-se 2-{4-[5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidina (100,0 mg, 0,2697 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (39,0 mg, 0,327 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,123 g, 80%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,46 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (dd, $J=5,0$, 0,6 Hz, 1H), 8,49 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=5,3$, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (d, $J=13,4$, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,60 (d, $J=11,8$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J=12,9$ Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 3H). MS = 454 (MH)+.

Exemplo 398. 2-(3-cloro-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01103] Preparou-se 2-(3-cloro-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina (100,0 mg, 0,2697 mmol) e de 2-(3-cloro-fenil)-acetamida (55,1 mg, 0,325 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado laranja (0,050 g, 29%). NMR de ^1H

(400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,94 (s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (dd, J=5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,07 (dd, J=5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,75 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 4,37 (d, J=13,9 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,59 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J=13,1 Hz, 2H), 3,29-3,17 (m, 2H), 2,89 (s, 3H). MS = 504, 506 (MH)+.

Exemplo 399. N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-piridin-3-il-acetamida

[01104] Preparou-se N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-piridin-3-il-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-piridin-3-il-acetamida (36,0 mg, 0,264 mmol), de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,115 g, 91%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 11,03 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,92-8,83 (m, 3H), 8,71 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, J=5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 4H). MS = 457 (MH)+.

Exemplo 400. N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-piridin-4-il-acetamida

[01105] Preparou-se N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-piridin-4-il-acetamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-

piridin-4-il-acetamida (35,0 mg, 0,257 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como uma resina liofilizada laranja (0,113 g, 90%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 11,06 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,71 (s, 2H), 8,53 (dd, $J=5,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (dd, $J=5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (br s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 4H). MS = 457 (MH)+.

Exemplo 401. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-metoxi-piridin-2-il)-amina
[01106] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-metoxi-piridin-2-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-metoxi-piridin-2-il-amina (33,0 mg, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,098 g, 79%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,00-8,90 (m, 3H), 8,55 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 6,92 (br s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 445 (MH)+.

Exemplo 402. 2-{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

[01107] 402a) Preparou-se 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-

4-ol (0,40 g, 1,4 mmol) e de piperidin-4-ol (0,17 g, 1,7 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido laranja (0,317 g, 62%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,84 (s, 1H), 8,60 (dd, $J=4,9$, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,81 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H). MS = 372, 374 (MH)+.

[01108] 402b) Preparou-se 2-{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila a partir de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol (100,0 mg, 0,2689 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (39,0 mg, 0,327 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo (0,082 g, 53%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,76 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H). MS = 455 (MH)+.

Exemplo 403. 2-(3-ciano-fenil)-N-{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01109] Preparou-se 2-(3-ciano-fenil)-N-{4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol (100,0 mg, 0,2689 mmol) e de 2-(3-ciano-

fenil)-acetamida (52,0 mg, 0,325 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,072 g, 43%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,95 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,49 (dd, $J=5,2$, 0,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (dd, $J=5,2$, 1,6 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,57 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H). MS = 496 (MH)+.

Exemplo 404. 2-(3-ciano-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

[01110] Preparou-se 2-(3-ciano-fenil)-N-{4-[5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina (100,0 mg, 0,2697 mmol) e de 2-(3-ciano-fenil)-acetamida (52,0 mg, 0,325 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,044 g, 26%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,97 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (dd, $J=5,1$, 0,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,58 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J=13,9$ Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,59 (d, $J=11,0$ Hz, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 3H). MS = 495 (MH)+.

Exemplo 405. (6-cloro-piridin-3-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01111] Preparou-se (6-cloro-piridin-3-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-cloro-piridin-3-il-amina (34,0 mg, 0,264 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo (0,010 g, 9%). Ponto de fusão = 206-208°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,71 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,37-8,32 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=5,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 4H). MS = 449, 451 (MH)+.

Exemplo 406. (R)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-2-fenil-propionamida

[01112] 406a) Preparou-se (R)-2-fenil-propionamida a partir do ácido (R)-2-fenil-propiónico (0,941 g, 6,27 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido branco (0,457 g, 48%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 7,35 (s, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 3,55 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). MS = 150 (MH)+.

[01113] 406b) Preparou-se (R)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-2-fenil-propionamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e (R)-2-fenil-propionamida (45,0 mg, 0,302 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 4501c. Isolou-se o

produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,100 g, 78%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,79 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,97-8,77 (m, 3H), 8,47 (dd, $J=5,3$, 0,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=5,2$, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 (q, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 3H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,46 (d, $J=7,0$, 3H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 407. (S)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-2-fenil-propionamida

[01114] 407a) Preparou-se (S)-2-fenil-propionamida a partir do ácido (S)-2-fenil-propiónico (1,25 g, 8,32 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 313a. Isolou-se o produto como um sólido branco. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 7,35 (s, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 3,55 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J=7,1$ Hz, 3H).

[01115] 407b) Preparou-se (S)-N-{4-[5-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-2-fenil-propionamida a partir de terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de (S)-2-fenil-propionamida (45,0 mg, 0,302 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,100 g, 78%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,79 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,99-8,79 (m, 3H), 8,47 (dd, $J=5,2$, 0,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=5,2$, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m,

2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 3H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 408. (R)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-fenil-propionamida

[01116] Preparou-se (R)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-fenil-propionamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de (R)-2-fenil-propionamida (45,0 mg, 0,302 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,115 g, 89%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,82 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,48 (dd, J=5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 4H), 3,90-3,86 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 409. (S)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-fenil-propionamida

[01117] Preparou-se (S)-N-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-fenil-propionamida a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de (S)-2-fenil-propionamida (45,0 mg, 0,302 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,104 g,

81%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,81 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,48 (dd, $J=5,1$, 0,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 4H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H), 1,45 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 410. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-metil-piridin-2-il)-amina

[01118] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-metil-piridin-2-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (90,0 mg, 0,197 mmol) e de 3-metil-piridin-2-il-amina (30,0 mg, 0,277 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarela (0,062 g, 73%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=5,2$, 0,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (dd, $J=4,7$, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=5,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 6,94 (dd, $J=7,3$, 5,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 4H), 2,32 (s, 3H). MS = 429 (MH)+.

Exemplo 411. (3-flúor-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01119] Preparou-se (3-flúor-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (90,0 mg, 0,197 mmol) e de 3-flúor-piridin-2-il-amina (31,0 mg, 0,276 mmol) de maneira análoga à

dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,110 g, 84%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,34 (br s, 1H), 8,97-8,79 (m, 4H), 8,48-8,44 (m, 2H), 8,27 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=5,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 433 (MH)+.

Exemplo 412. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-amina

[01120] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (106 mg, 0,232 mmol) e de terciobutil éster do ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-carboxílico (73,0 mg, 0,262 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-trifluór-acético como um liofilizado marrom (0,107 g, 63%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,28 (s, 1H), 8,95-8,85 (m, 3H), 8,73 (br s, 2H), 8,51 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=9,1$, 2,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=5,4$, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H), 3,25-3,19 (m, 4H). MS = 499 (MH)+.

Exemplo 413. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

[01121] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-

pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina a partir terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (102,0 mg, 0,2232 mmol) e de 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (54,0 mg, 0,263 mmol)[preparada tal como descrito em W02008/051547] de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizador marrom (0,128 g, 75%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 10,00-9,30 (m, 2H), 9,07 (br s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,95-3,80 (m, 6H), 3,55 (d, J=11,5 Hz, 2H), 3,35-3,28 (m, 4H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,99 (t, J=13,8 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS = 526 (MH)+.

Exemplo 414. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina

[01122] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100.0 mg, 0.2188 mmol) e de terciobutil éster do ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (70,0 mg, 0,263 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado marrom (0,123 g, 78%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,40 (br s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,75-8,65 (m,

1H), 8,50-8,37 (m, 2H), 8,25 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 4H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 4H). MS = 487 (MH)+.

Exemplo 415. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-2-il)-amina

[01123] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-2-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-metil-piridin-2-il-amina (30,0 mg, 0,277 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,095 g, 80%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 8,96-8,87 (m, 3H), 8,56 (br s, 1H), 8,53 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 4H). MS = 429 (MH)+.

Exemplo 416. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-metil-piridin-3-il)-amina

[01124] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-metil-piridin-3-il)-amina a partir terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (104,0 mg, 0.2276 mmol) e de 5-metil-piridin-3-il-amina (30,0 mg, 0,277 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo

claro (0,123 g, 99%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,13 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 8,95-8,85 (m, 3H), 8,46 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=5,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H), 2,43 (s, 3H). MS = 429 (MH)+.

Exemplo 417. (5-cloro-piridin-3-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01125] Preparou-se (5-cloro-piridin-3-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 5-cloro-piridin-3-il-amina (35,0 mg, 0,272 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,112 g, 90%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,88 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (br s, 2H), 8,69 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,64 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,45-8,42 (m, 2H), 8,13 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H). MS = 406, 408 (MH)+.

Exemplo 418. (2-flúor-4-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01126] 148a) Preparou-se 2-flúor-4-morfolin-4-il-fenilamina a partir de 4-(3-flúor-4-nitro-fenil)-morfolina (0,52 g, 2,3 mmol) [preparada tal como descrito em Quan, M. L. et. al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1729-1744] de maneira análoga à do Exemplo 10b. Isolou-se o produto como um sólido

rosa claro (0,40 g, 88%). NMR de ^1H 400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 6,71-6,63 (m, 2H), 6,53 (dd, $J=8,5, 2,3$ Hz, 1H), 4,56 (br s, 2H), 3,71-3,67 (m, 4H), 2,93-2,89 (m, 4H). MS =197 (MH)+.

[01127] 418b) Preparou-se (2-flúor-4-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (105,0 mg, 0,2298 mmol) e de 2-flúor-4-morfolin-4-il-fenilamina (52,0 mg, 0,265 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizador laranja (0,120 g, 70%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,27 (br s, 1H), 8,96-8,89 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=5,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J=14,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 4H), 3,17-3,08 (m, 4H). MS = 517 (MH)+.

Exemplo 419. 3-flúor-4-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-benzonitrila

[01128] Preparou-se 3-flúor-4-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-benzonitrila a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 4-amino-3-flúor-benzonitrila (36,0 mg, 0,264 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como uma base livre como um sólido amarelo (0,019 g, 19%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,58 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,91

(s, 1H), 8,85-8,70 (m, 2H), 8,45 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=11,7, 1,9 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,33-3,30 (m, 4H). MS = 457 (MH)+.

Exemplo 420. 4-flúor-3-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-benzonitrila

[01129] 420a) Um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com uma barra de agitação magnética grande, condensador de refluxo e adaptador de entrada de nitrogênio foi carregado com 4-flúor-3-nitro-benzonitrila (1,0 g, 6,0 mmol), cloreto de amônio (1,6 g, 30 mmol), etanol (20 mL, 300 mmol) e água (10 mL, 600 mmol). Adicionou-se na suspensão ferro em pó (1,1 g, 20 mmol). Agitou-se vigorosamente a suspensão para permitir a dispersão do ferro na suspensão sem aderir na barra de agitação. Manteve-se a mistura numa atmosfera de nitrogênio. Observou-se um período de indução (~20 minutos) antes da reação começar a escurecer até uma cor marrom enferrujado e manter uma leve liberação de calor de 23°C a 26°C durante o intervalo de três horas. Após essas três horas, a reação estava completa por HPLC. A reação foi filtrada através de um tampão de terra diatomácea. O filtro foi enxaguado com metanol (~100 mL). O filtrado foi evaporado até secura. O sólido foi triturado com diclorometano (~100 mL) e filtrado. Evaporou-se o filtrado, Isolou-se 3-amino-4-flúor-benzonitrila como um sólido marrom (0,78 g, 85%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 7,19 (dd, J=11,5, 8,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J=8,3, 4,3, 2,1 Hz, 1H), 5,69 (br s, 2H). MS = 137 (MH)+.

[01130] 420b) Preparou-se 4-flúor-3-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il-

amino]-benzonitrila a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 3-amino-4-flúor-benzonitrila (36,0 mg, 0,264 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,096 g). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,41 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,99-8,85 (m, 1H), 8,93-8,84 (m, 3H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H). MS = 457 (MH)+.

Exemplo 421. (2,6-diflúor-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01131] Preparou-se (2,6-diflúor-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2,6-diflúor-fenilamina (30,0 μL , 0,279 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,132 g, 88%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,91-8,80 (m, 4H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,35-3,27 (m, 4H). MS = 450 (MH)+.

Exemplo 422. (2-flúor-6-metil-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01132] Preparou-se (2-flúor-6-metil-fenil)-[4-(5-

metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-flúor-6-metil-fenilamina (33,0 mg, 0,264 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,099 g, 67%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,98-8,83 (m, 4H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,65 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,26-7,10 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 4H), 3,36-3,27 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). MS = 446 (MH)+.

Exemplo 423. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il-amina

[01133] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-il-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2-amino-pirimidina (25,0 mg, 0,263 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo (0,009 g, 10%). Ponto de fusão= 200-203°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,94 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,59 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 8,44-8,41 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (dd, $J=5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,71-3,66 (m, 4H), 2,92-2,87 (m, 4H). MS = 416 (MH)+.

Exemplo 424. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-il)-amina

[01134] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-

pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-il)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (108,0 mg, 0,2364 mmol) e de 5-metoxi-piridin-3-il-amina (33,0 mg, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,104 g, 99%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,84 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,10 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,81 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 7H), 3,36-3,30 (m, 4H). MS = 445 (MH)+.

Exemplo 425. (S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol

[01135] 425a) Preparou-se (S)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1000,0 mg, 3,4639 mmol) e de cloridrato de (S)-piperidin-3-ol (570,0 mg, 4,142 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma espuma amarela (0,747 g, 58%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,83 (s, 1H), 8,60 (dd, $J=5,0$, 0,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,88 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,09 (dd, $J=12,4$, 8,3 Hz, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,62-1,40 (m, 2H). MS = 372, 374 (MH)+.

[01136] 425b) Preparou-se (S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol a partir de (S)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol (101,0 mg,

0,2716 mmol) e de anilina (30,0 µL, 0,329 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizador amarelo (0,102 g, 69%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,60 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,33 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,99 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 5H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,11 (dd, $J=12,8$, 8,3 Hz, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 2H). MS = 429 (MH)+.

Exemplo 426. 2-{4-[4-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila

[01137] Preparou-se 2-{4-[4-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila a partir de (S)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol (109,0 mg, 0,2932 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (39,0 mg, 0,327 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,121 g, 72%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,60 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 5H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,11 (dd, $J=12,7$, 8,3 Hz, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,67-1,43 (m, 2H). MS = 455 (MH)+.

Exemplo 427. 1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol

[01138] Preparou-se 1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol a partir de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol (104,0 mg, 0.2797 mmol) e de anilina (30,0 µL, 0,329 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluoracético como um liofilizado amarelo (0,093 g, 61%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,66 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,34 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,02 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H). MS = 429 (MH)+.

Exemplo 428. (R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol

[01139] Preparou-se (R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1000,0 mg, 3,4639 mmol) e de cloridrato de (R)-piperidin-3-ol (570,0 mg, 4,142 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (0,561 g, 44%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 8,83 (s, 1H), 8,60 (dd, J=5,0, 0,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,88 (d, J=3,9 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 4H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,09 (dd, J=12,7, 8,3 Hz, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H). MS = 372, 374 (MH)+.

Exemplo 429. 2-{4-[4-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

[01140] Preparou-se 2-{4-[4-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-

il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila a partir de (R)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidin-3-ol (105,0 mg, 0,2824 mmol) e de 2-amino-isonicotinonitrila (39,0 mg, 0,327 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,013 g, 8%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,60 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,14-4,04 (m, 4H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,12 (dd, $J=12,9$, 8,2 Hz, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 2H). MS= 455 (MH)+.

Exemplo 430. [5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-(S)-1-pirrolidin-2-il-metil-amina

[01141] 430a) Preparou-se o terciobutil éster do ácido (S)-2-{[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico a partir de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (1000,0 mg, 3,4639 mmol) e de (S)-2-amino-metil-pirrolidina-1-carboxílico (840,0 mg, 4,194 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma espuma amarela (0,817 g, 50%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,87-8,25 (m, 6H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,03-1,78 (m, 5H), 1,45-1,10 (m, 9H). MS = 471, 473 (MH)+.

[01142] 430b) Preparou-se [5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-(S)-1-pirrolidin-

2-il-metil-amina a partir de terciobutil éster do ácido (S)-2-{[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico (108,0 mg, 0,2293 mmol) e de anilina (25,0 µL, 0,274 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluor-acético como um liofilizado amarelo (0,109 g, 87%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 9,42 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,31 (t, J=7,7 Hz, 2H), 6,95 (t, J=7,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,12-3,85 (m, 3H), 3,34-3,14 (m, 2H), 2,20-1,74 (m, 4H). MS = 428 (MH)⁺.

Exemplo 431. [5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-(R)-1-pirrolidin-2-il-metil-amina

[01143] 431a) Preparou-se o terciobutil éster do ácido (R)-2-{[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1000,0 mg, 3,4639 mmol) e do terciobutil éster do ácido (R)-2-amino-metil-pirrolidina-1-carboxílico (840,0 mg, 4,194 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma espuma amarela (0,869 g, 53%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 8,86-8,25 (m, 6H), 4,31-4,21 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,02-1,78 (m, 5H), 1,45-1,10 (m, 9H). LC/MS = 471, 473 (MH)⁺.

[01144] 431b) Preparou-se [5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-(R)-1-pirrolidin-

2-il-metil-amina a partir de terciobutil éster do ácido (R)-2-{[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico (105,0 mg, 0,2230 mmol) e de anilina (25,0 µL, 0,274 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,117 g, 97%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,42 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,31 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,12-3,85 (m, 3H), 3,34-3,15 (m, 2H), 2,20-1,74 (m, 4H). MS = 428 (MH)+.

Exemplo 432. 2-{4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-etanol

[01145] 432a) Preparou-se 2-{4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-etanol a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (1000,0 mg, 3.4639 mmol) e de 2-piperazin-1-il-etanol (550,0 mg, 4,225 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como um sólido amarelo (0,414 g, 30%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,84 (s, 1H), 8,60 (dd, $J=5,1, 0,7$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,46 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,46 (t, $J=6,2$ Hz, 2H). LC/MS = 401, 403 (MH)+.

Exemplo 433. {1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-azetidin-3-il}-metanol

[01146] 433a) Preparou-se {1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-azetidin-3-il}-metanol

a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (1000,0 mg, 3,4639 mmol) e de cloridrato de azetidin-3-il-metanol (550,0 mg, 4,450 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (0,925 g, 75%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 8,80 (s, 1H), 8,59 (dd, $J=4,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,33-8,29 (m, 3H), 4,83 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,59 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H). MS = 358, 360 (MH)+.

[01147] 433b) Preparou-se {1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-azetidin-3-il}-metanol a partir de {1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-azetidin-3-il}-metanol (114,0 mg, 0,3186 mmol) e de anilina (31,0 μL , 0,340 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,117 g, 69%). NMR de ^1H (400 MHz, d6-DMSO, δ , ppm): 9,65 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,34 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,61-4,11 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,60 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H). MS = 415 (MH)+.

Exemplo 434. {(R)-4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazin-2-il}-metanol

[01148] 434a) Preparou-se terciobutil éster do ácido (R)-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-2-hidroxi-metil-piperazina-1-carboxílico a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (1,00 g, 3,46 mmol) e de terciobutil éster do

ácido (R)-2-hidroxi-metil-piperazina-1-carboxílico (0,90 g, 4,2 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido cor de marfim (1,23 g, 72%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,86 (s, 1H), 8,60 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 4,78 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). LC/MS = 487, 489 (MH)+.

[01149] 434b) Preparou-se {(R)-4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazin-2-il}-metanol a partir de terciobutil éster do ácido (R)-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-2-hidroxi-metil-piperazina-1-carboxílico (104,0 mg, 0,2136 mmol) e de anilina (23,0 μL , 0,252 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarela (0,033 g, 34%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,31 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,66 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,71 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 3H). MS = 444 (MH)+.

Exemplo 435. (R)-7-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-hexaidro-oxazol [3,4-a] pirazin-3-ona

[01150] (R)-7-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-hexaidro-oxazol [3,4-a] pirazin-3-ona foi um subproduto do Exemplo 434. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarela (0,023 g, 23%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,31 (s, 1H), 8,87 (s,

1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,69 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,29 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 6H), 3,77 (dd, J=13,2, 2,1 Hz, 1H), 3,17-3,06 (m, 2H). MS = 470 (MH)+.

Exemplo 436. (±)-cis-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

[01151] 436a) Numa solução de benzil éster do ácido 3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (1,16 g, 5,34 mmol) [preparado tal como descrito em Solares, F. L., et. al., *Tetrahedron* 2006, 62, 3284-3291] em acetona (4 mL) e água (4 mL) adicionou-se N-óxido de N-metil-morfolina (0,88 g, 7,5 mmol) seguido por 2,5% em peso (w/v) de OsO₄ em t-BuOH (2,5:97,5, OsO₄:álcool terciobutílico, 0,8 mL, 0,06 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Completou-se a reação por LC/MS. Adicionou-se solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio (50 mL) e se agitou a mistura por 5 minutos, depois extraiu-se com acetate de sódio (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para dar um óleo vermelho-marrom. O óleo recuperado foi purificado via cromatografia usando um aparelho ISCO (coluna de sílica gel (24 g) e 2:1 de acetate de etila/hexano). Isolou-se (±)-cis-3,4-Diidroxy-piperidina-1-carboxílico como um óleo amarelo claro (1,13 g, 84%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 7,43-7,27 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,66 (d, J=4,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,51-3,18 (m, 5H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H). MS = 274 (M + Na)+.

[01152] 436b) Carregou-se uma garrafa Paar (500 mL) com 10% de paládio sobre carbono (50% úmido) (5:45:50,

paládio/negro de fumo/água), 1,0 g, 0,47 mmol) seguido por uma solução de benzil éster do ácido ($\pm$)-cis-3,4-diidropiperidina-1-carboxílico (1,13 g, 4,50 mmol) em 2:1 de acetate de etila/metanol(50 mL). A mistura reagente foi desgaseificada e carregada com hidrogênio (50 psi). A mistura foi agitada num aparelho de Paar por 4 horas. A mistura reagente foi desgaseificada e mantida numa atmosfera de nitrogênio. A mistura foi filtrada através de um tampão de terra diatomácea e enxaguada com diclorometano. O filtrado foi evaporado. Isolou-se ($\pm$)-cis-piperidina-3,4-diol como um óleo amarelo claro (0,569 g, 100%). NMR de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, δ , ppm): 4,11 (br s, 3H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 1H). MS = 118 (MH)+.

[01153] 436c) Preparou-se ($\pm$)-cis-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxipirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (1,00 g, 3,46 mmol) e de ($\pm$)-cis-piperidina-3,4-diol (0,56 g, 4,8 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido amarelo claro (0,927 g, 69%). NMR de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, δ , ppm): 8,82 (s, 1H), 8,60 (dd, $J=5,0, 0,5$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,94 (br s, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 3H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), MS = 388, 390 (MH)+.

[01154] 436d) Preparou-se ($\pm$)-cis-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol a partir de ($\pm$)-cis-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol (100,0 mg, 0,2578 mmol) e anilina (29,0

μL , 0,318 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 303c. Isolou-se o produto como a base livre como sólido amarelo (0,039 g, 34%). MP = 241-243°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

Exemplo 437. ($\pm$)-trans-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

[01155] 437a) Preparou-se ($\pm$)-trans-piperidina-3,4-diol a partir de benzil éster do ácido ($\pm$)-trans-3,4-diidroxipiperidina-1-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) [preparado tal como descrito em Solares, F. L. et. al. *Tetrahedron* 2006, 62, 3284-3291] de maneira análoga à do Exemplo 436a. Isolou-se o produto como um óleo amarelo claro (0,451 g, 97%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 4,59 (br s, 2H), 4,09 (br s, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,88 (ddd, $J=4,4, 12,1, 1,2$ Hz, 1H), 2,77 (dddd, $J=12,6, 4,1, 4,1, 1,2$ Hz, 1H), 2,35 (dddd, $J=14,1, 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J=12,2, 9,1$ Hz, 1H), 1,71 (dddd, $J=12,6, 3,8, 3,8, 3,8$ Hz, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H). MS = 118 (MH)+.

[01156] 437b) Preparou-se ($\pm$)-trans-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol a partir de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1,00 g, 3,46 mmol) e de ($\pm$)-trans-piperidina-3,4-diol (0,46 g, 3,9 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (0,700 g, 52%). Ponto de fusão = 213-216°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,83 (s, 1H), 8,61 (dd,

$J=5,0$, $0,6$ Hz, 1H), $8,36$ (s, 1H), $8,32-8,29$ (m, 2H), $5,00$ (d, $J=4,1$ Hz, 1H), $4,94$ (d, $J=4,2$ Hz, 1H), $4,11-4,03$ (m, 4H), $4,00-3,90$ (m, 1H), $3,59-3,47$ (m, 2H), $3,44-3,37$ (m, 1H), $3,16$ (dd, $J=13,1$, $7,9$ Hz, 1H), $2,07-1,99$ (m, 1H), $1,54-1,44$ (m, 1H). MS = 388, 390 (MH)+.

[01157] 437c) Preparou-se ($\pm$)-trans-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol a partir de ($\pm$)-trans-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol (100,0 mg, 0,2578 mmol) e de anilina (29,0 μ L, 0,318 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como espuma castanho claro (0,1126 g, 98%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): $9,32$ (s, 1H), $8,80$ (s, 1H), $8,33$ (s, 1H), $8,30$ (d, $J=5,4$ Hz, 1H), $7,90$ (s, 1H), $7,77-7,74$ (m, 2H), $7,67$ (dd, $J=5,3$, $1,3$ Hz, 1H), $7,40-7,36$ (m, 1H), $7,30-7,25$ (m, 2H), $6,92-6,87$ (m, 1H), $5,00$ (d, $J=4,1$ Hz, 1H), $4,94$ (d, $J=4,2$ Hz, 1H), $4,10-4,04$ (m, 4H), $3,98$ (d, $J=13,4$ Hz, 1H), $3,55-3,46$ (m, 1H), $3,40$ (dddd, $J=7,7$, $7,7$, $4,2$, $4,2$ Hz, 1H), $3,13$ (dd, $J=13,0$, $7,7$ Hz, 1H), $2,09-2,00$ (m, 1H), $1,57-1,46$ (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

Exemplo 438. 4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-2-ona

[01158] 438a) Preparou-se 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-2-ona a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1,0 g, 3.5 mmol) e de piperazin-2-ona (0,42 g, 4,2 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (1,12 g, 87%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): $8,89$ (s, 1H), $8,63-8,60$ (m, 1H), $8,41$

(s, 1H), 8,34-8,32 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 2H). LC/MS = 371, 373 (MH)+.

[01159] 438b) Preparou-se 4-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazin-2-ona a partir de 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazin-2-ona (100,0 mg, 0,2697 mmol) e de anilina (30,0 µL, 0,329 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,022 g, 19%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,66 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,34 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,00 (t, J=7,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H). MS = 428 (MH)+.

Exemplo 439. (2,3-diflúor-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01160] Preparou-se (2,3-diflúor-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2,3-diflúor-fenilamina (27,0 µL, 0,266 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis- triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,125 g, 84%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,24 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,78 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H). MS = 450

(MH)+.

Exemplo 440. (2,5-diflúor-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01161] Preparou-se (2,5-diflúor-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2,5-diflúor-fenilamina (27,0 µL, 0,268 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,036 g, 24%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 9,25 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,45-8,38 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H). MS = 450 (MH)+.

Exemplo 441. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,4,6-triflúor-fenil)-amina

[01162] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,4,6-triflúor-fenil)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2,4,6-triflúor-fenilamina (39,0 mg, 0,265 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,092 g, 60%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 8,93 (br s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (dd, J=5,4, 0,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 4H),

3,35-3,29 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

Exemplo 442. ((R)-4-{2-[2-(2,6-diflúor-fenilamino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperazin-2-il)-metanol

[01163] Preparou-se ((R)-4-{2-[2-(2,6-diflúor-fenilamino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperazin-2-il)-metanol a partir de terciobutil éster do ácido (R)-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il] -2-hidroxi-metil-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2054 mmol) e de 2,6-diflúor-fenilamina (32,0 mg, 0,248 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma castanho claro (0,066 g, 66%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 8,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,31-7,10 (m, 3H), 4,70 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 3H). MS = 480 (MH)+.

Exemplo 443. 3-hidroxi-metil-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol

[01164] 443a) Numa solução fria de cloridrato do etil éster do ácido 4-oxo-piperidina-3-carboxílico (5.0 g, 24 mmol) e bicarbonato de sódio (4,40 g, 52,4 mmol) em água (50 mL) a 5°C adicionou-se, gota a gota, cloroformato de benzila (3,40 mL, 23,8 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se solução aquosa saturada de carbonato de sódio (10 mL) e se agitou por 30 minutos. Extraíu-se a mistura reagente com diclorometano (3 x 30 mL). A camada orgânica combinada foi secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. Purificou-se o material bruto

via cromatografia usando um aparelho ISCO (coluna de sílica gel de 120 g e 10%→50% acetate de etila/hexano). Isolou-se o 1-benzil-3-etil éster do ácido 4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico como um óleo transparente (7,30 g, 100%). NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 12,07 (s, 1H), 7,43-7,29 (m, 5H), 5,20-5,15 (m, 2H), 4,24 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,14 (br s, 2H), 3,65 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,39 (br s, 2H), 1,31 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). MS = 328 (M+Na)+.

[01165] 443b) Adicionou-se hidreto de sódio e boro (4,5 g, 120 mmol) em porções de 0,5 durante 1 hora numa solução agitada de 1-benzil-3-etil-éster do ácido 4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico (3,0 g, 9,8 mmol) em metanol (30 mL) numa atmosfera de nitrogênio e em temperatura ambiente. Durante cada adição notou-se evolução de gás e liberação de calor. Durante o curso das adições, a lenta adição em porções manteve a temperatura da reação abaixo de 25°C. A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente e depois aquecida lentamente. A reação foi submetida a refluxo por 4 horas, resfriada até temperatura ambiente e agitada de um dia para outro. Adicionou-se, gota a gota, uma mistura 1:1 de água/metanol (100 mL) na reação durante 1 hora. Não se notou liberação de calor nem evolução de gás. Agitou-se a mistura por 4 horas. Evaporou-se o metanol em pressão reduzida. Adicionou-se metanol (50 mL) e a suspensão branca foi aquecida em refluxo por 30 minutos. Evaporou-se o metanol em pressão reduzida. Isto foi repetido duas vezes. Evaporou-se a mistura até se obter um sólido oleoso branco. O sólido foi triturado com diclorometano (3 x 50 mL) e decantado. A camada orgânica combinada foi secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. Isolou-se o benzil éster do ácido 4-

hidroxi-3-hidroxi-metil-piperidina-1-carboxílico como um óleo transparente (0,655 g, 25%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 7,41-7,28 (m, 5H), 5,13-5,00 (m, 2H), 4,70-4,56 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 4,09-3,60 (m, 3H), 3,47-2,58 (m, 4H), 1,80-1,20 (m, 3H). MS = 288 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[01166] 443c) Preparou-se 3-hidroxi-metil-piperidin-4-ol a partir do benzil éster do ácido 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-piperidina-1-carboxílico (0,655 g, 2,47 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 436b. Isolou-se o produto como um óleo viscoso (0,324 g, 100%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 4,60-3,18 (m, 7H), 3,3-2,78 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,43-2,10 (m, 1H), 1,74-1,18 (m, 3H).

[01167] 443d) Preparou-se 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-hidroxi-metil-piperidin-4-ol a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (0,70 g, 2,4 mmol) e de 3-hidroxi-metil-piperidin-4-ol (0,324 g, 2,47 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma espuma amarelo claro (0,342 g, 35%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,83 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,61-5,85 (m, 1H), 8,35 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,33-8,29 (m, 2H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,36-3,70 (m, 6H), 3,56-3,12 (m, 4H), 2,02-1,45 (m, 3H). MS = 402, 404 (MH) $^+$.

[01168] 443e) Preparou-se 3-hidroxi-metil-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol a partir de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-hidroxi-metil-piperidin-4-ol (100,0 mg, 0,2488 mmol) e de anilina (28,0 μL , 0,307 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma mistura de

enantiômeros como uma espuma amarela (0,071 g, 62%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,31 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,68 (dd, $J=5,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,30-3,70 (m, 6H), 3,56-3,25 (m, 3H), 3,19-2,91 (m, 1H), 2,04-1,50 (m, 3H). MS = 459 (MH)+.

Exemplo 444. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3,6-triflúor-fenil)-amina

[01169] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3,6-triflúor-fenil)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (121,0 mg, 0,2648 mmol) e de 2,3,6-triflúor-fenilamina (33,9 μL , 0,320 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,155 g, 84%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,07 (s, 1H), 8,94-8,84 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,21 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,33 (dddd, $J=9,7, 9,7, 9,7, 4,9$ Hz, 1H), 7,21 (dddd, $J=9,6, 4,7, 4,7, 2,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,36-3,28 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

Exemplo 445. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-triflúor-metil-fenil)-amina

[01170] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-triflúor-metil-fenil)-amina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (124,0 mg, 0.2714 mmol) e de 2-

(triflúor-metil)-benzenamina (40,0 µL, 0,318 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis- triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,134 g, 69%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,00-8,85 (m, 4H), 8,42 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J=5,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 4H). MS = 482 (MH)+.

Exemplo 446. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-triflúor-metil-fenil)-amina

[01171] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-triflúor-metil-fenil)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (140,0 mg, 0,3064 mmol) e de 3-(triflúor-metil)-benzenamina (46,2 µL, 0,370 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,179 g, 98%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,76 (s, 1H), 8,93-8,83 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,41 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=5,3$, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H). MS = 482 (MH)+.

Exemplo 447. (6-flúor-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01172] Preparou-se (6-flúor-piridin-2-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-

piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-flúor-piridin-2-il-amina (30,0 mg, 0,268 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido cor de marfim (0,003 g, 2%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,15 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, $J=8,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J=7,7, 2,3$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,71-3,66 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 4H). MS = 433 (MH)+.

Exemplo 448. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-2-il)-amina

[01173] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-2-il)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (124,0 mg, 0,2714 mmol) e de 6-metoxi-piridin-2-il-amina (40,0 mg, 0,322 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido cor de marfim (0,098 g, 80%). Ponto de fusão= 189-191°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,79 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 4H), 2,89-2,84 (m, 4H). MS = 445 (MH)+.

Exemplo 449. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(6-triflúor-metil-piridin-2-il)-amina

[01174] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-triflúor-metil-

piridin-2-il)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 6-triflúor-metil-piridin-2-il-amina (43,0 mg, 0,265 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido cor de marfim (0,005 g, 5%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 10,34 (s, 1H), 8,80-8,78 (m, 2H), 8,42 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,94 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=5,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 4H). MS= 483 (MH)+.

Exemplo 450. (2-flúor-piridin-3-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01175] Preparou-se (2-flúor-piridin-3-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (124,0 mg, 0,2714 mmol) e de 2-flúor-piridin-3-il-amina (40,0 mg, 0,357 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,156 g, 86%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,26 (s, 1H), 8,91 (br s, 3H), 8,86 (ddd, $J=10,0, 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J=4,6, 1,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J=7,9, 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H). MS= 433 (MH)+.

Exemplo 451. (2-flúor-3-metil-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01176] Preparou-se (2-flúor-3-metil-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (111,0 mg, 0,2429 mmol) e de 2-flúor-3-metil-fenilamina (36,0 mg, 0,288 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido tris-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,146 g, 76%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,04 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=5,3$, 1,3 Hz, 1H), 7,05 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,35-3,29 (m, 4H), 2,28 (d, $J=1,8$ Hz, 3H). MS = 446 (MH)+.

Exemplo 452. (2-flúor-3-triflúor-metil-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01177] Preparou-se (2-flúor-3-triflúor-metil-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (102,0 mg, 0,2232 mmol) e de 2-flúor-3-triflúor-metil-fenilamina (48,0 mg, 0,268 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,050 g, 30%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,32 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,63 (ddd, $J=7,8$, 7,8, 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=5,3$, 1,4 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,36-3,29

(m, 4H). MS = 500 (MH)+.

Exemplo 453. (2,4-difluór-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01178] Preparou-se (2,4-difluór-fenil)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2,4-difluór-fenilamina (27,0 µL, 0,265 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,059 g, 39%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J=9,3, 9,3, 6,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J=11,5, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,35-3,29 (m, 4H). MS = 450 (MH)+.

Exemplo 454. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3,4-trifluór-fenil)-amina

[01179] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3,4-trifluór-fenil)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2,3,4-trifluór-fenilamina (28,0 µL, 0,265 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-trifluór-acético como um liofilizado amarelo (0,104 g, 68%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 9,21 (s, 1H), 8,95-8,85 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,77 (dd, J=5,3, 1,3

Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

Exemplo 455. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,4,5-triflúor-fenil)-amina

[01180] Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,4,5-triflúor-fenil)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2188 mmol) e de 2,4,5-triflúor-fenilamina (39,0 mg, 0,265 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido bis-triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,027 g, 17%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 9,21 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,54 (ddd, J=13,6, 8,5, 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J=10,9, 10,9, 7,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,36-3,29 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

Exemplo 456. (3S,4S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol ou (3R,4R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

[01181] Preparou-se (3S,4S)- ou (3R,4R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol a partir de (±)-trans-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol (67,52 mg) via cromatografia quiral de fluido super crítico usando uma coluna CHIRALCEL OJ-H (10 x 250 mm) e 30% de MeOH (com/ 0,1% modificador de dietilamina):70% de eluente de CO₂ em 6,0 mL/min durante 4

injeções de 150 µL, T= 35°C, P= 120 bar, UV= 220 nm. Isolou-se o produto como o pico inicial como um sólido amarelo (0,0166 g, 24%). Pureza: >99% ee @ 100% de pureza. RT: 8,6 min. NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,94 (d, J=4,1 Hz, 1H), 4,11-3,94 (m, 5H), 3,55-3,38 (m, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H). MS= 445 (MH)+.

Exemplo 457. (3R,4R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol ou (3S,4S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

[01182] Preparou-se (3R,4R)- ou (3S,4S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol a partir de (±)-trans-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol (67,52 mg) via cromatografia quiral de fluido super crítico usando uma coluna CHIRALCEL OJ-H (10 x 250 mm) e 30% de MeOH (com/ 0,1% modificador de dietilamina):70% de eluente de CO₂ em 6,0 mL/min durante 4 injeções de 150 µL, T= 35°C, P= 120 bar, UV= 220 nm. Isolou-se o produto como o pico inicial como um sólido amarelo (0,0209 g, 31%). Pureza: >97,6% ee @ 98% de pureza. RT:12,98 min. NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,32 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,11-3,93 (m, 5H), 3,55-3,37 (m, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

Exemplo 458. 3-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-propionamida

[01183] 458a) Preparou-se 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-propionamida a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1,00 g, 3,46 mmol) e de cloridrato de 3-amino-propionamida (0,52 g, 4,2 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido castanho claro (0,303 g, 24%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,93 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H). MS = 359, 361 (MH)+.

[01184] 458b) Preparou-se 3-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-propionamida a partir de 3-[2-(2-cloro-piridin-4-cl)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-propionamida (100,0 mg, 0,2787 mmol) e de anilina (30,0 μL , 0,329 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,043 g, 28%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,55 (br s, 1H), 8,88 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,04-6,95 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,95-3,89 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H). MS = 416 (MH)+.

Exemplo 459. [4-(5-metoxi-4-piperidin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenilamina

[01185] 459a) Preparou-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-piperidin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(1,0 g, 3,5 mmol) e de piperidina (0,41 mL, 4,2 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido amarelo-laranja (0,61 g, 49%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,83 (s, 1H), 8,59 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 6H). MS = 356, 358 (MH)+.

[01186] 459b) Preparou-se [4-(5-metoxi-4-piperidin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenilamina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-4-piperidin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina (100,0 mg, 0,2810 mmol) e de anilina (31,0 μL , 0,340 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo (0,075 g, 64%). Ponto de fusão= 221-223°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,66 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 6H). MS= 413 (MH)+.

Exemplo 460. {4-[4-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina

[01187] 460a) Preparou-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1,0 g, 3,5 mmol) e de cloridrato de 4,4-diflúor-piperidina (0,66 g, 4,2 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido laranja (0,806 g, 59%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,90 (s, 1H), 8,61 (dd, $J=4,9, 0,8$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,84-3,79 (m, 4H), 2,26-2,14 (m, 4H). MS =392, 394 (MH)+.

[01188] 460b) Preparou-se {4-[4-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidina (100,0 mg, 0,2552 mmol) e de anilina (28,0 µL, 0,307 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido laranja (0,027 g, 23%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,32 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,68 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,82-3,78 (m, 4H), 2,27-2,15 (m, 4H). MS = 449 (MH)+.

Exemplo 461. 1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-4-carbonitrila

[01189] 461a) Preparou-se 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-4-carbonitrila a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1,0 g, 3,5 mmol) de piperidina-4-carbonitrila (0,46 g, 4,2 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido laranja (0,80 g, 61%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 8,87 (s, 1H), 8,61 (dd, J=5,0, 0,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H). MS = 381, 383 (MH)+.

[01190] 461b) Preparou-se 1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-4-carbonitrila a partir de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-4-carbonitrila (100,0 mg, 0,2626 mmol) e de anilina (29,0 µL, 0,318 mmol) de

maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo (0,090 g, 77%). Ponto de fusão= 242-244°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,32 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, $J=5,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H). MS = 438 (MH)+.

Exemplo 462. {4-[4-(4-flúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina

[01191] 462a) Preparou-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-flúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (1,0 g, 3,5 mmol) e de cloridrato de 4-flúor-piperidina (0,58 g, 4,2 mmol) de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como um sólido laranja (0,61 g, 47%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,87 (s, 1H), 8,61 (dd, $J=4,9$, 0,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 5,08-4,90 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,83-3,68 (m, 4H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H). MS= 374, 376 (MH)+.

[01192] 462b) Preparou-se {4-[4-(4-flúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-flúor-piperidin-1-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina (100,0 mg, 0,2675 mmol) e de anilina (30,0 μL , 0,329 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo (0,057 g, 49%). Ponto de fusão= 202-205°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,32 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,3$ Hz, 1H),

7,91 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84-3,67 (m, 4H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H). MS= 431 (MH)+.

Exemplo 463. (3R,4S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol ou (3S,4R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

[01193] Preparou-se (3R,4S)- ou (3S,4R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol a partir de (±)-cis-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol via cromatografia quiral de fluido super crítico usando uma coluna CHIRALPAK AD-H (10 x 250 mm) e 40% de MeOH (com/ 0,1% modificador de dietilamina):60% de eluente de CO₂ em 6,0 mL/min durante 2 injeções de 400 µL, T= 35°C, P= 120 bar, UV= 220 nm. Isolou-se o produto como o pico inicial como um sólido amarelo (0,0254 g, 38%). Pureza: >99% ee @ 100% de pureza. RT:9,4 min. NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ, ppm): 9,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,67 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,63 (br s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H). MS= 445 (MH)+.

Exemplo 464. (3S,4R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol ou (3R,4S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

[01194] Preparou-se (3S,4R)- ou (3R,4S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-

piperidina-3,4-diol a partir de (±)-cis-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol via cromatografia quiral de fluido super crítico usando uma coluna CHIRALPAK AD-H (10 x 250 mm) e 40% de MeOH (com/ 0,1% modificador de dietilamina):60% de eluente de CO₂ em 6,0 mL/min durante 2 injeções de 400 µL, T= 35°C, P= 120 bar, UV= 220 nm. Isolou-se o produto como o pico secundário como um sólido amarelo (0,0255 g, 38%). Pureza: >99% ee @ 100% de pureza. RT:8,6 min. NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,99-3,73 (m, 3H), 3,65-3,54 (m, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H). MS= 445 (MH)+.

Exemplo 465. {(R)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol

[01195] 465a) Preparou-se {(R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (0,50 g, 1,7 mmol) e do terciobutil éster do ácido (R)-3-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carboxílico (0,42 g, 2,1 mmol) [desprotegido com ácido triflúor-acético/cloreto de metileno a 1:1 antes da adição] de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma espuma amarela (0,186 g, 28%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 8,78 (s, 1H), 8,59 (dd, J=5,0, 0,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,90-3,37 (m, 6H), 2,37 (br s, 1H), 1,99 (br s, 1H), 1,68 (br s, 1H). MS = 372, 374 (MH)+.

[01196] 465b) Preparou-se {(R)-1-[5-metoxi-2-(2-

fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol a partir de {(R)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol (186,0 mg, 0,5002 mmol) e de anilina (55,0 µL, 0,604 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo (0,091 g, 42%). Ponto de fusão= 208-209°C. NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,31 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,68 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,88-3,35 (m, 6H), 2,37 (br s, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,70 (br s, 1H). MS= 429 (MH)+.

Exemplo 466. {(S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol

[01197] 466a) Preparou-se {(S)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol a partir de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxipirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (0,50 g, 1,7 mmol) e do terciobutil éster do ácido (S)-3-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carboxílico (0,42 g, 2,1 mmol) [desprotegido com ácido trifluór-acético/cloreto de metileno a 1:1 antes da adição] de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma resina amarela (0,185g, 29%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,90-3,35 (m, 6H), 2,42 (br s, 1H), 1,99 (br s, 1H), 1,70 (br s, 1H). MS= 372, 374 (MH)+.

[01198] 466b) Preparou-se {(S)-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-

pirrolidin-3-il}-metanol a partir de {(S)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol (185,0 mg, 0,4976 mmol) e de anilina (55,0 µL, 0,604 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarela (0,093 g, 43%). Ponto de fusão= 210-211°C. NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 9,31 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,68 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,88-3,35 (m, 6H), 2,37 (br s, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,71 (br s, 1H). MS= 429 (MH)+.

Exemplo 467. (meso)-cis-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-azepano-4,5-diol

[01199] 467a) Num balão de fundo Redondo equipado com uma barra de agitação e um condensador de refluxo contendo but-3-enilamina (0,58 g, 8,1 mmol) e tetraidrofurano (50 mL) adicionou-se 4-bromo-but-1-eno (1,0 g, 7,4 mmol) e se aqueceu a mistura a 60°C por 18 horas. Resfriou-se a mistura em temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (1,1 mL, 8,1 mmol) seguido por dicarbonato de diterciobutila (1,8 g, 8,1 mmol). Agitou-se a suspensão em temperatura ambiente por 1 hora. A suspensão foi filtrada através de um tampão de terra diatomácea e o filtrado foi evaporado até uma suspensão amarela. Ao resíduo adicionou-se metanol (40 mL) seguido por solução aquosa 1N de hidróxido de sódio (5 mL). Agitou-se a mistura por 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada através de um tampão de terra diatomácea. Evaporou-se o filtrado. O resíduo foi purificado via cromatografia usando um aparelho ISCO (coluna de sílica gel de 24 g, 0%→5% de

acetato de etila/hexano). Isolou-se terciobutil éster do ácido dibut-3-enil-carbâmico como óleo transparente (0,304 g, 18%). NMR de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 5,83-5,70 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 4H), 3,23 (br s, 4H), 2,31-2,24 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). MS= 248 (M+Na)+.

[01200] 467b) Numa solução de terciobutil éster de dibut-3-enil-carbâmico (0,30 g, 1,3 mmol) em tolueno seco (30 mL) numa atmosfera de nitrogênio adicionou-se (1,3-bis-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxi fenil metileno)rutênio (45,0 mg, 0,0717 mmol). Aqueceu-se a mistura a 50°C por 5 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e agitada de um dia para outro. Evaporaram-se os voláteis. O resíduo foi triturado com hexano (30 mL) e a suspensão foi filtrada através de um tampão de terra diatomácea. Evaporou-se o filtrado. O resíduo foi purificado via cromatografia usando um aparelho ISCO (coluna de sílica gel de 24 g, 0%→5% de acetato de etila/hexano). Isolou-se terciobutil éster do ácido 2,3,6,7-tetraidro-azepina-1-carboxílico como um óleo transparente (0,166 g, 63%). NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 5,79-5,66 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,28 (br s, 4H), 1,47 (s, 9H). MS= 220 (M+Na)+.

[01201] 467c) Preparou-se terciobutil éster do ácido (meso)-cis-4,5-diidroxí-azepano-1-carboxílico a partir de terciobutil éster do ácido 2,3,6,7-tetraidro-azepina-1-carboxílico (0,166 g, 0,841 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 436a. Isolou-se o produto como um sólido cor de marfim (0,151 g, 77%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 4,48 (d, $J=4,3$ Hz, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,38

(s, 9H). MS= 254 (M+Na)+.

[01202] 467c) Preparou-se terciobutil éster do ácido (meso)- cis-4,5-diidroxi-azepano-1-carboxílico a partir do terciobutil éster do ácido 2,3,6,7-tetraidro-azepina-1-carboxílico (0,166 g, 0,841 mmol) de maneira análoga à do Exemplo 436a. Isolou-se o produto como um sólido cor de marfim (0,151g, 77%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 4,48 (d, $J=4,3$ Hz, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H). MS= 254 (M+Na)+.

[01203] (467d) Preparou-se (meso)-cis-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-azepano-4,5-diol a partir de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxipirido[3,4-d] pirimidin-4-ol (0,20 g, 0,69 mmol), e de terciobutil éster do ácido (meso)-cis-4,5-diidroxi-azepano-1-carboxílico (0,15 g, 0,65 mmol) [desprotegido com ácido trifluór-acético/cloreto de metileno a 1:1 antes da adição] de maneira análoga à de [B016]. Isolou-se o produto como uma resina laranja (0,115 g, 44%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,77 (s, 1H), 8,59 (dd, $J=4,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,32-8,28 (m, 3H), 4,45-4,42 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88-3,60 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H). MS= 402, 404 (MH)+.

[01204] 467e) Preparou-se (meso)-cis-1-[5-metoxi-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-azepano-4,5-diol a partir de (meso)-cis-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-azepano-4,5-diol (115,0 mg, 0,2862 mmol) e de anilina (33,0 μL , 0,362 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarela (0,033 g, 25%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,29 (s, 1H),

8,74 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,45 (d, J=4,2 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,87-3,60 (m, 6H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H). MS= 459 (MH)+.

Exemplo 468. 1-{2-[2-(6-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol

[01205] Preparou-se 1-{2-[2-(6-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol a partir de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol (90,0 mg, 0,242 mmol) e de 6-flúor-piridin-2-il-amina (33,0 mg, 0,294 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarela (0,048 g, 35%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 10,43 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 6,65 (dd, J=7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 5H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H). MS= 448 (MH)+.

Exemplo 469. 1-{5-metoxi-2-[2-(6-metoxi-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol

[01206] Preparou-se 1-{5-metoxi-2-[2-(6-metoxi-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol a partir de 1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol (90,0 mg, 0,242 mmol) e de 6-metoxi-piridin-2-il-amina (36,0 mg, 0,290 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarela (0,031 g, 27%). NMR de ^1H (400 MHz, d₆-DMSO, δ , ppm): 10,45 (br s,

1H), 8,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 8H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H). MS= 460 (MH)+.

Exemplo 470. ((S)-1-{2-[2-(6-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il)-metanol

[01207] Preparou-se ((S)-1-{2-[2-(6-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il)-metanol a partir de {(S)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol (90,0 mg, 0,242 mmol) e de 6-flúor-piridin-2-il-amina (40,0 mg, 0,357 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizador amarelo (0,026 g, 19%). NMR de ¹H (400 MHz, d6-DMSO, δ, ppm): 10,43 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,92-3,40 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H). MS = 448 (MH)+.

Exemplo 471. ((S)-1-{5-metoxi-2-[2-(6-metoxi-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il)-metanol

[01208] Preparou-se ((S)-1-{5-metoxi-2-[2-(6-metoxipiridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il)-metanol a partir de {(S)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il}-metanol (90,0 mg, 0,242 mmol) e de 6-metoxipiridin-2-il-amina (45,0 mg, 0,362 mmol) de maneira análoga à

dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como o sal do ácido triflúor-acético como um liofilizado amarelo (0,044 g, 31%). NMR de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, δ , ppm): 10,44 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,90-3,35 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H). MS = 460 (MH)+.

Exemplo 473. 2-(4-ciano-fenil)-N-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida

[01209] Preparou-se 2-(4-ciano-fenil)-N-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-acetamida a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2141 mmol) e de 2-(4-ciano-fenil)-acetamida (50,0 mg, 0,312 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido castanho claro (0,094 g, 89%). Ponto de fusão= 200-203°C. NMR de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, δ , ppm): 9,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,49 (dd, $J=5,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (dd, $J=5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,85-3,45 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H). LC/MS = 491 (MH)+.

Exemplo 474. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amina

[01210] Preparou-se [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-4-

morfolin-4-il-fenil)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2141 mmol) e de 2-metil-4-morfolin-4-il-fenilamina (61,0 mg, 0,317 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido laranja-marrom (0,085 g, 75%). Ponto de fusão= 214-220°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J=8,6, 2,8$ Hz, 1H), 3,80-3,50 (m, 8H), 3,10-3,06 (m, 4H), 2,81 (br s, 4H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H). LC/MS = 523 (MH)+.

Exemplo 475. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina

[01211] Preparou-se [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (107,0 mg, 0,2291 mmol) e de 6-morfolin-4-il-piridin-3-il-amina (57,0 mg, 0,318 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo (0,103 g, 87%). Ponto de fusão= 217-219°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,08 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,45 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=9,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 3,90-3,50 (m, 8H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,86 (br s, 4H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,05-1,00

(m, 2H). LC/MS = 510 (MH)+.

Exemplo 476. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridin-3-il-amina

[01212] Preparou-se [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridin-3-il-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2141 mmol) e de 3-amino-piridina (30,0 mg, 0,319 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como um sólido amarelo claro (0,067 g, 74%). Ponto de fusão= 226-228°C. NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 9,55 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=5,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=8,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,96-3,46 (m, 4H), 2,87 (br s, 4H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H). LC/MS = 425,0 (MH)+.

Exemplo 477. (2-cloro-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01213] Preparou-se (2-cloro-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2141 mmol) e de o-cloro-anilina (52,0 μL , 0,315 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma laranja (0,086 g, 88%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,97 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,72 (dd, $J=5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H),

7,09-7,04 (m, 1H), 3,96-3,46 (m, 4H), 2,86 (br s, 4H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 2H). LC/MS = 458,0 (MH)+.

Exemplo 478. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-3-il)-amina

[01214] Preparou-se [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piridin-3-il)-amina a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,2141 mmol) e de 4-metil-piridin-3-il-amina (34,0 mg, 0,314 mmol) de maneira análoga à dos Exemplos 303c e 1501c. Isolou-se o produto como a base livre como uma espuma amarelo claro (0,070 g, 74%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ , ppm): 8,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,22 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, $J=5,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,95-3,45 (m, 4H), 2,93 (br s, 4H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H). LC/MS = 439,2 (MH)+.

Exemplo 481. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenil-amina

[01215] 481a) Terciobutil éster do ácido 3-bromo-5-flúor-isonicotínico (1,9 g, 6,9 mmol), triflúor-borato de ciclopropila (1,18 g, 7,97 mmol), acetato de paládio (81,3 mg, 0,36 mmol), butil-di-triciclo[3.3.1.1(3,7)]decan-1-il-fosfano (194,8 mg, 0,54 mmol), e carbonato de cério (7 g, 21,7 mmol) foram aquecidos a 85°C em tolueno (35 mL)/água (4 mL) de um dia para outro, em atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada e dividida entre éter e água. Os extratos orgânicos foram secados (MgSO_4), filtrados, e o

solvente foi evaporado. Isolou-se o produto por cromatografia de vaporização rápida (ISCO, sílica gel, EtOAc/hexanos 0 - 10 %; o produto é a 2ª fração): terciobutil éster do ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico (rendimento de 50%).

[01216] 481b) Tratou-se o terciobutil éster do ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico (700,0 mg, 2,95 mmol) com ácido triflúor-acético (2,0 mL, 26,0 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) a 25°C de um dia para outro. Evaporou-se o solvente, e o resíduo bruto foi secado em alto vácuo, e depois, usado sem purificação adicional: ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico; combinado (quantitativamente) com ácido triflúor-acético.

[01217] 481c) Ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico; combinado com ácido triflúor-acético (995 mg, 3.37 mmol) e cloridrato de 2-cloro-isonicotinamida (1,3 g, 6,7 mmol) foram tratados com hexaflúor-fosfato de N,N,N',N'-tetrametil-0-(7-aza-benzotriazol-1-il)urônio (1,35 g, 3,54 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (3,5 mL, 20,2 mmol) em N,N-dimetil-formamida (14 mL) em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente foi dividida entre DCM e água. A camada orgânica foi lavada extensivamente com água, secada (MgSO₄). Evaporou-se o solvente quando se formou um precipitado. Trituração com éter seguido por filtração propiciou N-[(2-cloro-piridin-4-yl)-imino-metil] -3-ciclopropil-5-flúor-isonicotinamida, que foi usada na etapa seguinte sem qualquer purificação.

[01218] 481d) N-[(2-cloro-piridin-4-yl)-imino-metil] -3-ciclopropil-5-flúor-isonicotinamida (produto sólido da etapa c) e carbonato de cézio (1,4 g, 4,2 mmol) foram misturados em N,N-dimetil-acetamida (17 mL). A reação foi submetida a

micro-ondas em 300 watts, 120°C por 20 minutos. A mistura reagente foi diluída com gelo/água e neutralizada com AcOH até f 5 a 0°C, e o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado: 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (rendimento de 33% em 2 etapas).

[01219] 481e) Uma suspensão de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,85 g, 2,8 mmol), trietilamina (1,3 mL, 9,3 mmol) e 4-dimetil-amino-piridina (43,0 mg, 0,352 mmol) em N,N-dimetil-formamida (10 mL, 100 mmol) foi tratada com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,98 g, 3,2 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se carboxilato de terciobutil-1-piperazina (0,65 g, 3,5 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se água (40 mL) e se agitou vigorosamente a mistura por 1 hora. A suspensão foi filtrada, enxaguada com água e secada. Dissolveu-se o sólido em DCM. A solução foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado a vácuo. Isolou-se o produto por cromatografia de vaporização rápida (ISCO, sílica Gel, 20%→100% acetato de etila/hexano): terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico, sólido castanho claro (1,03 g).

[01220] 481f) Carregou-se um tubo de reação com terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (200 mg, 0,428 mmol), anilina (43,9 µL, 0,482 mmol), acetato de paládio (16 mg, 0,07 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (38,8 mg, 0,067 mmol), e

carbonato de cézio (366 mg, 1,125 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). O tubo foi evacuado e enchido três vezes com nitrogênio, e depois jateado com argônio, tampado, e aquecido a 100°C por 3 h. A mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente e dividida entre éter e água. Secaram-se os extratos orgânicos (MgSO₄), depois se evaporou o solvente em pressão reduzida. O produto foi usado na etapa seguinte de qualquer purificação. O produto bruto obtido na etapa 1 foi tratado com ácido trifluor-acético (1,48 mL, 19,2 mmol) em cloreto de metileno (5,92 mL) em temperatura ambiente até completar a reação (por HPLC); aproximadamente 1h. Os voláteis foram evaporados em pressão reduzida e o produto foi isolado por cromatografia de fase reversa (Gilson) seguido por neutralização por coluna de troca iônica (Strata, de Fenomenex), filtração e liberação com amônia em metanol: [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenilamina (133 mg, rendimento de 73% nas 2 etapas); sólido amarelo brilhante; Ponto de fusão: 221-226 C; NMR de ¹H (CDCl₃) δ: 9,11 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 5,2; 1,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4; 8,4 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (br s, 1H), 3,75 (br s, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,59 (água e NH permutável), 1,26 (m, 2H), 1,00 (m, 2H); LC/MS (ESI⁺): 424,17 (M+H).

Exemplo 482. 2-{4-[5-ciclopropil-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

[01221] Preparou-se este produto a partir de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona de acordo com um procedimento semelhante ao do Exemplo

481e,f: sólido branco; NMR de ^1H (DMSO-d_6) δ : 10,40 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 8,49 (dd, $J = 6,0$; $0,4$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 5,2$; $1,4$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 6,0$; $1,4$ Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,50 (br s, 2H), 2,60 (br s, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,04 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 465,2 (M+H).

Exemplo 483. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-flúor-piridin-2-il)-amina [01222] Preparou-se este produto a partir de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona de acordo com um procedimento semelhante ao do Exemplo 481e,f: liofilizado amarelo; NMR de ^1H (DMSO-d_6) δ : 10,40 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,03 (br s, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,97 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,09 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 443,2 (M+H).

Exemplo 484. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-fenil)-amina [01223] Preparou-se este produto a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico de acordo com um procedimento semelhante ao do Exemplo 481f: espuma cor de marfim; NMR de ^1H (CDCl_3) δ : 9,12 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (br s, 1H), 3,76 (br s, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,93 (br s, água e troca de prótons), 1,27 (m, 2H), 1,01 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 442,1 (M+H).

Exemplo 485. (±)-2-{4-[5-ciclopropil-4-cis-3,4-diidroxipiperidin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

[01224] Preparou-se este produto a partir de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ona de acordo com um procedimento semelhante ao do Exemplo 481e,f: sólido castanho claro; NMR de ^1H (CDCl_3) δ : 9,18 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,95 (m, 7H), 2,78 (br s, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,63 (br s, água), 1,27 (m, 2H), 1,01 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 481,0 (M+H).

Exemplo 486. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-o-tolil-amina

[01225] Preparou-se este produto a partir do terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico de acordo com um procedimento semelhante ao do Exemplo 481f: espuma amarela; NMR de ^1H (CDCl_3) δ : 9,08 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,54 (br s, 1H), 3,72 (br s, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,95 (br s, NH), 1,25 (m, 2H), 0,99 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 438,1 (M+H).

Exemplo 487. 2-{4-[5-ciclopropil-4-((3R,4S)-3,4-diidroxipiperidin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

[01226] Este produto foi obtido por separação de enantiômeros (cromatografia quiral SCF) de racêmico do Exemplo 485.

Exemplo 488. 2-{4-[5-ciclopropil-4-((3S,4R)-3,4-diidroxipiperidin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

piperidin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-isonicotinonitrila

[01227] Este produto foi obtido por separação de enantiômeros (cromatografia quiral SCF) de racêmico do Exemplo 485. Ele é o antípoda óptico do Exemplo 487.

Exemplo 489. 4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-N-(1-fenil-pirazol-4-il)piridin-2-amina

[01228] Carregou-se um tubo com terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (131,4 mg, 0,2877 mmol), 1-fenil-1H-pirazol-4-il-amina (55,0 mg, 0,346 mmol), acetate de paládio (7,9 mg, 0,035 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (21,0 mg, 0,0364 mmol), carbonato de cézio (144,6 mg, 0,4438 mmol) e 1,4-dioxano (1 mL). O tubo foi evacuado e jateado com nitrogênio. O tubo foi selado e a mistura reagente aquecida a 90°C por 18 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com água (10 mL). A suspensão foi agitada por 15 minutos, filtrada, enxaguada com água e secada por sucção para produzir um sólido escuro. O sólido escuro foi suspenso em cloreto de metileno (3 mL) e agitado em temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, ácido triflúor-acético (1 mL, 20 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Os voláteis foram evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa usando um aparelho de Gilson com um gradiente de solvente de 5%→30% de acetonitrila/água (com 0,1% de TFA como modificador). As frações desejadas foram combinadas, congeladas e liofilizadas. O liofilizado recuperado foi consistente com 4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-N-(1-fenil-pirazol-4-

il)piridin-2-amina desejada (14 mg, 10%). NMR de ^1H (DMSO- d_6): δ -8,91 (bs, 1H), 8,71 (bs, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, $J=5,43\text{Hz}$), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (dd, 2H, $JJ=1,09, 8,69\text{Hz}$), 7,66 (dd, 1H, $JJ= 1,30, 5,65$), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,88 (bs, 4H), 3,33 (bs, 4H). LCMS (ESI+) 480,3 (M+H).

Exemplo 490. (2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01229] Carregou-se um tubo com terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (131,4 mg, 0,2877 mmol), 2,3-dimetil-2H-indazol-6-il-amina (55,7 mg, 0,346 mmol), acetato de paládio (7,9 mg, 0,035 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (21,0 mg, 0,0364 mmol), carbonato de cézio (144,6 mg, 0,4438 mmol) e 1,4-dioxano (1 mL). O tubo foi evacuado e jateado com nitrogênio. O tubo foi selado e a mistura reagente foi aquecida a 90°C por 18 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com água (10 mL). A suspensão foi agitada por 15 minutos, filtrada, enxaguada com água e secada por sucção para produzir um sólido escuro. O sólido escuro foi suspenso em cloreto de metileno (3 mL, 40 mmol) e agitado em temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, ácido trifluor-acético (1 mL, 20 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Os voláteis foram evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa usando um aparelho de Gilson com um gradiente de solvente de 5%→30% de acetonitrila/água (com 0,1% de TFA como modificador). As frações desejadas foram combinadas, congeladas e

lioofilizadas. O liofilizado recuperado foi consistente com (2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina (38mg, 27%) desejada. NMR de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ -9,50 (bs, 1H), 8,91 (bs, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, $J=5,19\text{Hz}$), 8,24 (bs, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J=1,20, 5,28\text{Hz}$), 7,58 (d, 1H, $J=9,07\text{Hz}$), 7,06 (dd, 1H, $JJ=1,65, 8,87\text{Hz}$), 4,10 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (bs, 4H), 3,33 (bs, 3H), 2,57 (s, 3H). LCMS (ESI+) 482,1 (M+H).

Exemplo 491. [1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol-4-il]-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01230] Carregou-se um tubo com terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (131,4 mg, 0,2877 mmol), 1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol-4-il-amina (61,2 mg, 0,346 mmol), acetato de paládio (7,9 mg, 0,035 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (21,0 mg, 0,0364 mmol), carbonato de cério (144,6 mg, 0,4438 mmol) e 1,4-dioxano (1 mL). O tubo foi evacuado e jateado com nitrogênio. O tubo foi selado e a mistura reagente foi aquecida a 90°C por 18 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com água (10 mL). A suspensão foi agitada por 15 minutos, filtrada, enxaguada com água e secada por sucção para produzir um sólido escuro. O sólido escuro foi suspenso em cloreto de metileno (3 mL) e agitado em temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, ácido triflúor-acético (1 mL, 20 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Os voláteis foram evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de

fase reversa usando um aparelho de Gilson com um gradiente de solvente de 5%→30% de acetonitrila/água (com 0,1% de TFA como modificador). As frações desejadas foram combinadas, congeladas e liofilizadas. O liofilizado recuperado foi consistente com [1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol-4-il]-[4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina desejada (12 mg, 8,4%). NMR de ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ -9,51 (bs, 1H), 8,90 (bs, 3H), 8,59 (d, 1H, $J=3,17\text{Hz}$), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, $J=5,50\text{Hz}$), 7,83-7,88 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, $J=1,33, 5,50\text{Hz}$), 7,33-7,51 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,88 (bs, 4H), 3,33 (bs, 4H). LCMS (ESI+) 490,1 (M+H). HPLC >95% puro (tempo de retenção= 1,7 min no método G).

Exemplo 492. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina

[01231] Carregou-se um tubo com terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (403,0 mg, 0,8631 mmol), 1-fenil-1H-pirazol-4-il-amina (165,0 mg, 1,036 mmol), acetato de paládio (24 mg, 0,10 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (63,1 mg, 0,109 mmol), carbonato de cézio (433,8 mg, 1,331 mmol) e 1,4-dioxano (4 mL). O tubo foi evacuado e jateado com nitrogênio. O tubo foi selado e a mistura reagente foi aquecida a 90°C por 18 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com água (10 mL). A suspensão foi agitada por 15 minutos, filtrada, enxaguada com água e secada por sucção para produzir um sólido escuro. O sólido escuro foi suspenso em cloreto de metileno (8 mL) e agitado em temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, ácido triflúor-acético (4 mL, 50 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Os

voláteis foram evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa usando um aparelho de Gilson com um gradiente de solvente de 5%→30% de acetonitrila/água (com 0,1% de TFA como modificador). As frações desejadas foram combinadas, congeladas e liofilizadas. O liofilizado recuperado foi consistente com [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina desejada (10 mg, 4%). NMR de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ -9,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J=5,65\text{Hz}$), 8,09 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H, $J=1,42, 5,34\text{Hz}$), 7,49 (t, 2H, $J=8,37\text{Hz}$), 7,27 (t, 1H, $J=7,48\text{Hz}$), 3,52-3,88 (bm, 4H), 2,58-2,85 (bm, 5H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H). LCMS (ESI+) 490,19 (M+H). HPLC >95% puro (tempo de retenção= 1,8 min em método G).

Exemplo 493. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin- 2-il]-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-amina

[01232] Carregou-se um tubo com terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (241,2 mg, 0,5166 mmol), 2,3-dimetil-2H-indazol-6-il-amina (100,0 mg, 0,6203 mmol), acetato de paládio (14 mg, 0,063 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (37,8 mg, 0,0653 mmol), carbonato de cério (259,6 mg, 0,7968 mmol) e 1,4-dioxano (2 mL). O tubo foi evacuado e jateado com nitrogênio. O tubo foi selado e a mistura reagente foi aquecida a 90°C por 18 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com água (10 mL). A suspensão foi agitada por 15 minutos, filtrada, enxaguada com água e secada por sucção para produzir um sólido escuro. O sólido escuro foi suspenso em

cloreto de metileno (8 mL) e agitado em temperatura ambiente. Adicionou-se, gota a gota, ácido triflúor-acético (2 mL, 30 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Os voláteis foram evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa usando um aparelho de Gilson com um gradiente de solvente de 5%→30% de acetonitrila/água (com 0,1% de TFA como modificador). As frações desejadas foram combinadas, congeladas e liofilizadas. O liofilizado recuperado foi consistente com [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-amina (60mg, 24%). NMR de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ -9,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J=5,25\text{Hz}$), 8,28 (bs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,68 (dd, 1H, $J=1,36, 5,45\text{Hz}$), 7,52 (d, 1H, $J=8,95\text{Hz}$), 7,04 (dd, 1H, $J=1,56, 8,95\text{Hz}$), 3,97 (s, 3H), 2,53-2,70 (m, 5H), 2,45 (bs, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H). LCMS (ESI+) 492,20 (M+H). HPLC >95% puro (tempo de retenção= 1,7 min em método G).

Exemplo 494. fenil-[4-(4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

[01233] Seguindo um procedimento semelhante ao de 303c, terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (180 mg, 0,42 mmol), e anilina (51,1 μL , 0,561 mmol) foram convertidos no composto título (35,28 mg, rendimento de 22%). LC/MS= 384,2 (M+H)+.

Exemplo 495. [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-piridin-3-il)-amina

[01234] Carregou-se um tubo com terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-

d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0,214 mmol), 2-flúor-piridin-3-il-amina (46.2 mg, 0,412 mmol), acetate de paládio (12,0 mg, 0,053 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (34.0 mg, 0.058 mmol), carbonato de césio (120 mg, 0,368 mmol) e 1,4-dioxano (0,7 mL, 8 mmol). O tubo foi evacuado e jateado com nitrogênio. O tubo foi selado e a mistura reagente foi aquecida a 100°C por 3 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com diclorometano (10 mL) e filtrada através de celite. O filtrado foi evaporado até uma resina escura. A resina marrom foi dissolvida em cloreto de metileno (0,7 mL, 10 mmol) e se adicionou ácido triflúor-acético (0,7 mL, 9 mmol). A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa usando um aparelho de Gilson. As frações desejadas foram carregadas num cartucho SCX e enxaguadas com metanol e o produto foi liberado com amônia 2M em metanol. O filtrado de amônia foi evaporado e colocado em alto vácuo por 2 horas. O sólido amarelo recuperado (35 mg, 37%) foi consistente com o composto título. NMR de ¹H (300MHz, DMSO-d₆): 9,26 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,88 (t, J=9Hz, 1H), 8,34 (d, J=5Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, J=5Hz, 1H), 7,75 (d, J=4Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,88 (br s, 4H), 2,62 (m, 1H), 1,26 (d, J=8Hz, 2H), 1,04 (d, J=5Hz, 2H), MS: 433 (M+H).

Exemplo 496. [4-(5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina
[01235] Terciobutil éster do ácido 4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (75 mg, 0,16 mmol), 5-metil-isoxazol-3-il-amina (32,2 mg, 0,3283 mmol), bis

(dibenzilideno acetona)paládio(0) (5 mg, 0,0085 mmol), XANTPHOS (10 mg, 0,0171 mmol), e hexametil-silazida de lítio (55 mg, 0,328 mmol) foram combinados em tetraidrofurano (3 mL), desgaseificados com argônio e se submeteu a reação a micro-ondas a 120°C por seis horas. Adicionou-se mais paládio, isoxazol, e silazida e se elevou a temperatura do micro-ondas para 150°C por mais seis horas. A reação foi concentrada e se efetuou purificação via cromatografia de fase reversa para produzir o composto título (2 mg, 3%). MS: 419,23 (M+H).

Exemplo 497. 2-[2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

[01236] Seguindo um procedimento semelhante ao do Exemplo 303c, 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (67 mg, 0,26 mmol) e terciobutil éster do ácido 4-(3-amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico (1.1 eq.) foram convertidos no composto título isolado como o sal de bis-TFA (21 mg, 13%). LC/MS: M+H+= 400.

Exemplo 498. 2-[2-(3-piperazin-1-il-metil-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

[01237] Seguindo um procedimento semelhante ao do Exemplo 303c, 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (143 mg, 0,56 mmol) e terciobutil éster do ácido 4-(3-amino-benzil)-piperazina-1-carboxílico (1.1 eq.) foram convertidos no composto título isolado como o sal de bis-TFA (51,4 mg, 14%). LC/MS: M+H+= 414.

Exemplo 499. 2-[2-(1-piperidin-4-il-metil-1H-pirazol-4-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

[01238] Seguindo um procedimento semelhante ao do Exemplo 303c, 2-(2-cloro-piridin-4-il)-pirido[3,4-

d]pirimidin-4-ol (145 mg, 0,56 mmol) e terciobutil éster do ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il-metil)-piperidina-1-carboxílico (1.1 eq.) foram convertidos no composto título isolado como o sal de bis-TFA (20,56 mg, 6%). LC/MS: M+H+= 403.

Exemplo 500. {5-metoxi-2-[2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metilamina

[01239] Seguindo um procedimento semelhante ao do Exemplo 303b, 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (362 mg, 1,25 mmol) e metilamina•HCl (1,1 eq.) foram convertidos em [2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metilamina (rendimento de 64%) que foi convertido usando um procedimento análogo ao do Exemplo 497 no composto título isolado como o sal de bis-TFA (14 mg, rendimento de 5%), LC/MS: M+H+= 443,25.

Exemplo 501. (5-metoxi-2-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-piridin-4-il}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-metilamina

[01240] Seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 500 converteu-se 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)- fenilamina (44 mg, 0,21 mmol) no composto título isolado como o sal de bis-TFA (6,35 mg, rendimento de 5%) LC/MS: M+H+= 472.

Exemplo 502. {5-metoxi-2-[2-(3-piperidin-4-il-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metilamina

[01241] Seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 500 converteu-se o terciobutil éster do ácido 4-(3-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,1468 g, 0,5312 mmol) no composto título isolado como o sal de bis-TFA (23,61 mg, rendimento de 7%). LC/MS: M+H+= 442,

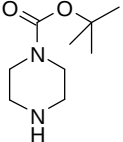
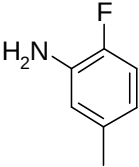
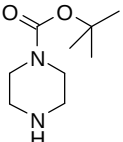
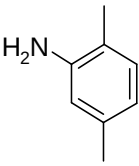
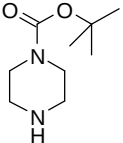
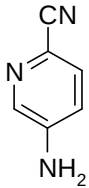
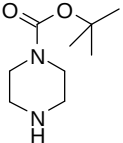
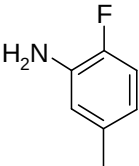
Exemplo 503. [4-(5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-piperazin-1-il-fenil)-amina

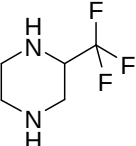
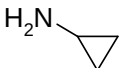
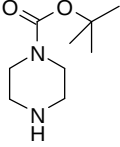
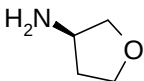
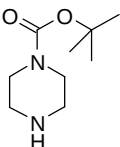
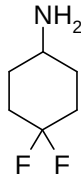
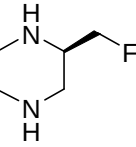
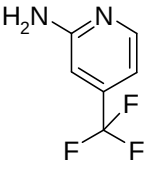
[01242] 503a) 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (208 mg, 0,720 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (221,1 mg, 0,7301 mmol), trietilamina (0,31 mL, 2,2 mmol), e 4-dimetilamino-piridina (8,8 mg, 0,072 mmol) em N,N-dimetil-formamida (2 mL, 30 mmol) foram agitados em temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se hidrazina hidratada (0,05410 g, 1,081 mmol) e a reação foi agitada de um dia para outro. O produto foi precipitado e triturado com éter e usado na etapa seguinte sem qualquer purificação.

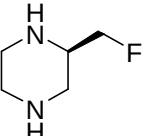
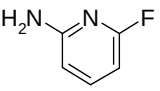
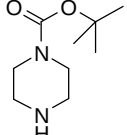
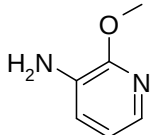
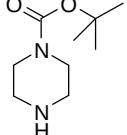
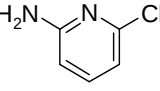
[01243] 503b) [2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-hidrazina (0,218 g, 0,720 mmol) foi tratado com 1,4-dioxano (5,0 mL, 65 mmol) e água (0,6 mL, 30 mmol) e depois óxido de prata (I) (334 mg, 1,44 mmol) e agitado em temperatura ambiente. Após 1,5 h, LC/MS indicou produto majoritário (M+H)+ = 273. Os sais de prata foram filtrados e concentrados, colocados em alto vácuo e purificados por cromatografia ISCO, 12 g de SiO₂, gradiente de eluição 0% a 100% EA/hexano durante 13 minutos para dar 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina.

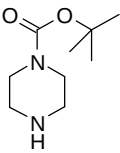
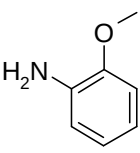
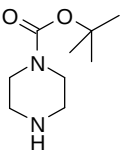
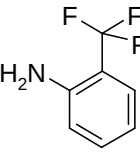
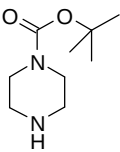
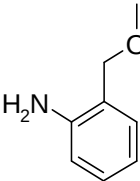
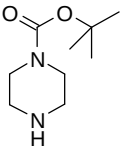
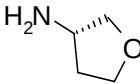
[01244] 503c) Usando um procedimento análogo ao do Exemplo 497 para o composto título, converteu-se 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina (31 mg, 0,11 mmol) no composto título (6,37 mg, rendimento de 13%). LC/MS: M+H+ = 414.

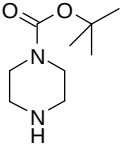
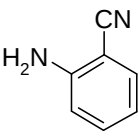
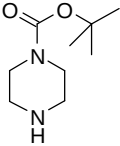
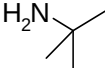
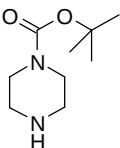
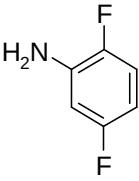
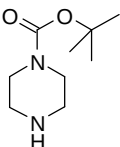
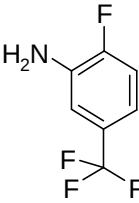
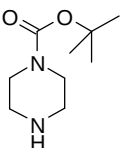
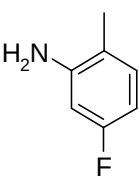
[01245] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B4]:

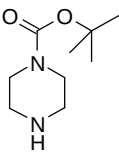
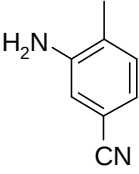
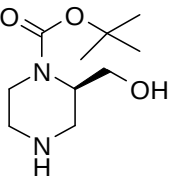
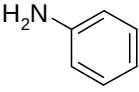
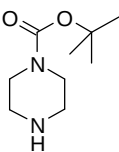
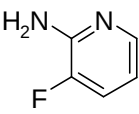
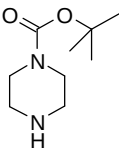
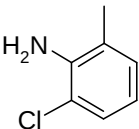
Ex	Amina 1	Amina 2	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
504			Método 5, RT:2,87 min, MI:456[M+H]	(DMSO, 500 MHz) 9,04 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,87(1H, m), 3,90 (4H, s muito amplo), 3,31 (4H, s amplo), 2,68 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,06 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-5-metil-fenil)-amina
505			Método 5 RT:2,20 min, MI:45[M+H]	(DMSO, 500 MHz) 9,07 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,33(1H, s), 7,22(1H, d), 7,03 (1H, d), 3,89 (4H, s muito amplo), 3,30(4H, s amplo), 2,48(1H, m), 2,29(3H, s), 2,20(3H, s), 1,25(2H, m), 1,07 (2H, m)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,5-dimetil-fenil)-amina
506			Método 5 RT:5,19 min MI:450[M+H]	(DMSO) 10,27ppm (s, 1H), 9,06ppm (s, 1H), 8,95ppm (d, 1H), 8,58ppm (dd, 1H), 8,48ppm (d, 1H), 8,19ppm (s, 1H), 8,06ppm (s, 1H), 7,91ppm (m, 2H), 3,85ppm (s, 4H), 3,90ppm (s amplo, 4H), 2,68ppm (m, 1H), 1,27ppm (m, 2H), 1,09ppm (m, 2H), um 2º conjunto de piperazina 4H é suspeito de estar operando em pico de água DMSO em 3,33 ppm,	5-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-piridina-2-carbonitrila
507			Método 5, RT:2,10 min, MI:426[M+H]	1H NMR (DMSO, 500 MHz) 9,08 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,31 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,94	4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-

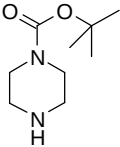
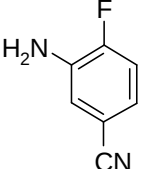
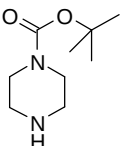
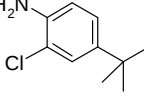
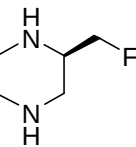
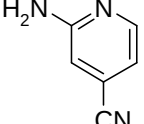
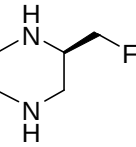
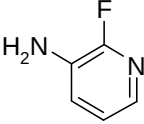
				(2H, dd), 3,93 (4H, s muito amplo), 3,31 (4H, br s), 2,68 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m)	il]-pirazin-2-il-amina
508			Método 5 RT: 3,28 min, MI: 456,17 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8,99 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,49 (1H, d), 6,98 (1H, s), 4,56-4,25 (1H, m, br), 3,95 (1H, d, br), 3,65 (s, br, 4H), 3,03 (4H, s, br), 1,28-1,22 (3H, m, br), 1,05-1,01 (2H, m, br), 0,73 (2H, d, br), 0,47 (2H, s, br),	ciclopropil-{4-[5-ciclopropil-4-(3-trifluor metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amina
509			Método 5, RT: 1,73 min, MI: 418,19 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8,99 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,12 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,05 (1H, d), 4,43 (1H, m, br), 3,91-3,82 (2H, m), 3,80 (4H, m, br), 3,75-3,70 (1H, m), 3,54 (1H, dd), 3,20 (4H, m, br), 2,70-2,67 (1H, m), 2,21-2,14 (1H, m), 1,85-1,79 (1H, m), 1,24-1,22 (2H, m), 1,05-1,04 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-tetraidro-furan-3-il-amina
510			Método 5: RT: 2,37 min, MI: 466,20 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,93 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, d), 6,80 (1H, d), 4,02-3,97 (1H, m, br), 3,79-3,54 (4H, m, br), 2,84 (4H, m, 2,62-2,59 (1H, m), 2,10-1,89 (6H, m, br), 1,59-1,53 (2H, m, br), 1,26-1,22 (2H, m), 1,02-0,99 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4,4-difluor-ciclo-hexil)-amina
511			Método 5: RT: 2,31 min, MI: 525 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,00 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,50 (1H, m), 8,45 (1H, m), 8,32 (1H, m), 8,11 (1H, s), 7,89 (1H,	{4-[5-ciclopropil-4-((R)-3-fluor-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-

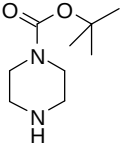
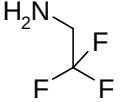
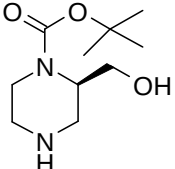
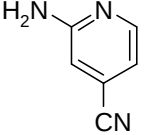
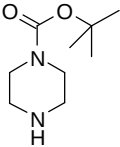
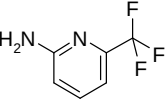
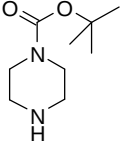
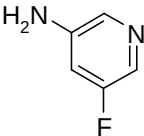
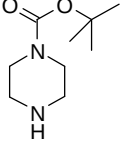
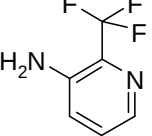
				d), 7,85 (1H, m), 4,47 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,30 (1H, m), 4,16 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,22 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,62 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,05-1,03 (2H, m)	d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(4-triflúor-metil-piridin-2-il)-amina
512			Método 5: RT: 2,31 min, MI: 525 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,00 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,50 (1H, m), 8,45 (1H, m), 8,32 (1H, m), 8,11 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,85 (1H, m), 4,47 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,30 (1H, m), 4,16 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,22 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,62 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,05-1,03 (2H, m)	{4-[5-Ciclopropil-4-((R)-3-flúor-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(6-flúor-piridin-2-il) -amina
513			455,2 (M+H)	(CDCl ₃) 9,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 8,0; 1,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,2; 1,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,77 (br s, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 1,84 (troca, prótons), 1,27 (m, 2H), 1,01 (m, 2H)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-irido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metoxipiridin-3-il)-amina
514			459,1 (M+H)	(dmsO-d6) 10,24 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,75 (br m, 4H), 2,86 (br m, 4H), 2,62 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,03 (m, 2H)	(6-cloro-piridin-2-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

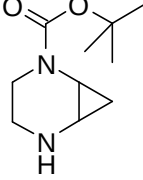
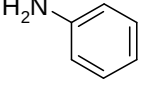
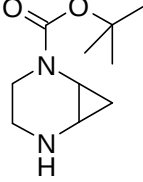
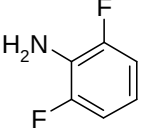
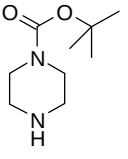
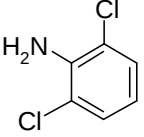
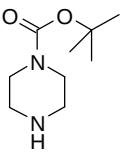
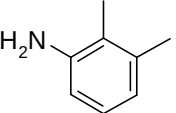
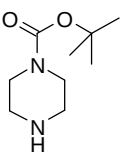
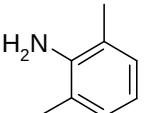
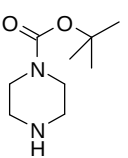
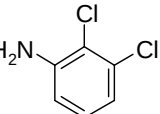
515			454,2 (MH) ⁺		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metoxifenil)-amina
516			492,1 (MH) ⁺		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-trifluór-metil-fenil)-amina
517			468,2 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) 9,11 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 5,3; 0,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 5,3; 1,3 Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,75 (br s, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,04 (br s, troca, prótons), 1,26 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metoximetil-fenil)-amina
518			Método 5, RT: 2,27 min, MI: 418,17 M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,93 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 4,45-4,39 (1H, m), 3,90-3,53 (4H, s, br), 3,89 (1H, dd), 3,85 (1H, q), 3,75-3,70 (1H, m), 3,55 (1H, dd), 3,15 (2H, d), 2,85 (4H, s, br), 2,62-2,61 (1H, m), 2,20-2,16 (1H, m), 1,85-1,80 (1H, m), 1,26-1,22 (2H, m), 1,02-1,01 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(S)-tetraidro-furan-3-il-amina

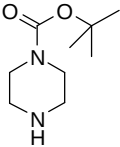
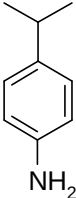
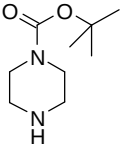
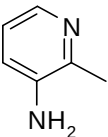
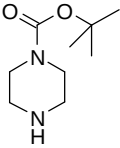
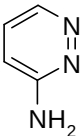
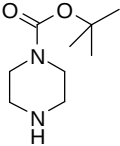
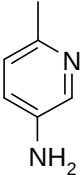
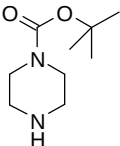
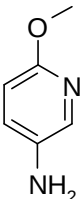
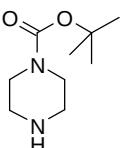
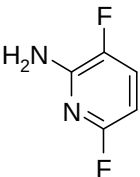
519			449,1 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) 9,14 (m, 2H), 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,1; 5,9 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,7 (br s, troca de H), 1,28 (m, 2H), 1,02 (m, 2H)	2-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-benzonitrila
520			Método 5, RT: 3,73 min, MI: 404,30 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8,92 (1H, s), 8,07 (2H, dd), 7,56 (1H, s), 7,35 (1H, s), 6,47 (1H, s), 3,75-3,54 (4H, m, br), 2,83 (4H, m, br), 2,62 (1H, m, br), 1,41 (9H, s), 1,24 (2H, m, br), 1,00 (2H, m, br),	terciobutil-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
521			Método 5 RT: 3,90 min, MI: 460 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,25 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,97 (1H, s, br), 8,39 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,28 (1H, m), 6,76 (1H, m), 3,96-3,88 (4H, s, br), 3,31 (4H, s, br), 2,65 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,5-difluór-fenil)-amina
522			Método 5: RT: 4,02 min, MI: 510 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,37 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,97 (1H, s, br), 8,41 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,47 (1H, m), 7,32 (1H, m), 3,96-3,88 (4H, s, br), 3,31 (4H, s, br), 2,65 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-fluór-5-trifluór metil-fenil)-amina
523			Método 5, RT: 3,80 min, MI: 466 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 8,97 (1H, s, br), 8,28 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,23 (1H, d),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-fluór-2-

				6,81 (1H, d), 3,96-3,88 (4H, s br), 3,31 (4H, s br), 2,66 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m)	metil-fenil)-amina
524				¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,06 (1H, s), 8,96 (1H, s br), 8,78 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,43 (1H, m), 3,96-3,88 (4H, s br), 3,31 (4H, s br), 2,68 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m)	3-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-4-metil-benzonitrila
525			Método 5: RT: 3,20 min, MI: 480 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,30 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,16 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,28 (2H, m), 6,90 (1H, m), 4,43 (4H, m), 4,05 (2H, m), 3,67 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,53 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,3-1,01 (2H, m)	7-[5-ciclopropil-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-hexaidro-oxazol[3,4-a]pirazin-3-ona
526			Método 5, RT: 2,33 min, MI: 443 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 11,53 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,21 (1H, dd), 7,98 (1H, m), 7,31 (1H, m), 4,01 (4H, s), 3,30 (4H, s), 2,68 (1H, m), 1,28 (2H, m), 1,10 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- (3-flúor-piridin-2-il)-amina
527			Método 5, RT: 5,3 min, MI: 472 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 9,02-8,90 (2H, s amplo), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,27 (1H, m), 3,89 (4H, s), 3,31 (4H, s), 2,67 (1H, m), 1,26	(2-cloro-6-metil-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

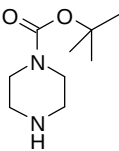
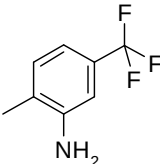
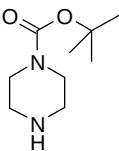
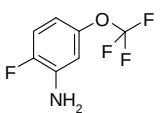
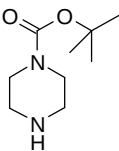
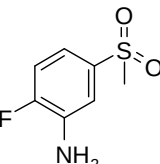
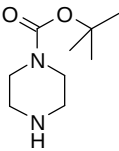
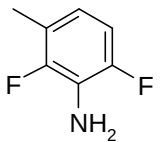
				(2H, m), 1,07 (2H, m),	
528			Método 5, RT: 3,68 min, MI: 467 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,41 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,98 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,49 (1H, m), 3,94 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,08 (2H, m),	3- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-4-flúor-benzonitrila
529			Método 5: RT: 4,21 min, MI: 514 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,06 (1H, s), 9,01-8,90 (2H, s amplo), 8,24 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 3,91 (4H, s), 3,32 (4H, s), 2,68 (1H, m), 1,31 (9H, s), 1,24 (2H, m), 1,08 (2H, m),	(4-terciobutil-2-cloro fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
530			Método 5: RT: 2,13 min, MI: 482 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10,00 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,48 (2H, m), 8,31 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,26 (1H, d), 4,44 (2H, m), 4,06 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,35 (4H, m), 2,68 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,02-0,99 (2H, m)	2-{4- [5-ciclopropil-4-((R)-3-flúor metil-piperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila
531			Método 5, RT: 2,54 min, MI: 475 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,22 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,86 (1H, m), 8,33 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,30 (1H, m), 4,50 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,17 (1H, m), 3,34 (2H, m), 3,21 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,53 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,05-1,03 (2H, m),	{4-[5-ciclopropil-4-((R)-3-flúor metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2-flúor -piridin-3-il)-amina

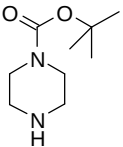
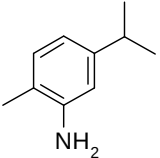
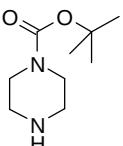
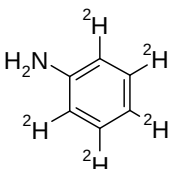
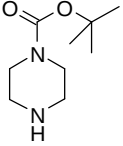
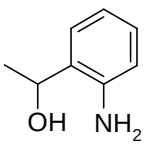
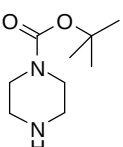
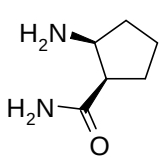
532			Método 5, RT: 2,75 min, MI: 430,26 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8,94 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,07 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 4,24-4,20 (2H, m), 3,86-3,51 (4H, m, br), 2,84 (4H, m, br), 2,63-2,57 (1H, m), 1,25-1,23 (2H, m), 1,02-1,01 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- (2,2,2-trifluór-etil)-amina
533			Método 5, RT: 2,99 min, MI: 506 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10,00 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,48 (2H, m), 8,31 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,26 (1H, d), 4,44 (2H, m), 4,06 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,35 (4H, m), 2,68 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,02-0,99 (2H, m)	2-{4-[5-ciclopropil-4-(3-oxo-tetraidro-oxazol [3,4-a]pirazin-7-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-isonicotinonitrila
534			Método 5, RT: 3,4 min, MI: 493 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10,53 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,43 (1H, m), 8,10 (2H, m), 7,38 (3H, m), 3,81 (4H, m), 2,89 (4H, m), 2,54 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,04 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-trifluór metil-piridin-2-il)-amina
535			Método 5, RT: 3,81 min, MI: 443 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,90 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,59 (1H, t), 8,48-8,44 (1H, td), 8,42 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,82 (1H, dd), 2,89 (4H, s), 2,63 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,40 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (5-fluór-piridin-3-il)-amina
536			Método 5, RT: 3,31 min, MI: 493 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8,98 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,69-7,66 (1H, q), 3,42 (4H, s amplo), 2,87 (1H, s),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-trifluór metil-piridin-3-il)-amina

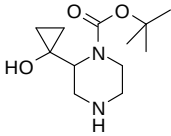
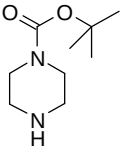
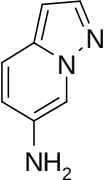
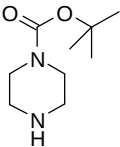
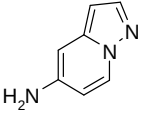
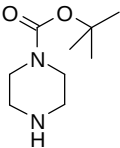
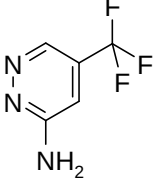
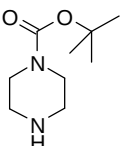
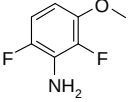
				2,62 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,04 (2H, m),	
537			436, 1		{4-[5-ciclopropil-4-(2,5-diaza-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina
538			472, 1		{4-[5-ciclopropil-4-(2,5-diaza-biciclo[4,1,0]hept-2-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina
539			492, 1 (MH)+		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-dicloro-fenil)-amina
540			452, 2 (MH)+		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3-dimetil-fenil)-amina
541			452, 2 (MH)+		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-dimetil-fenil)-amina
542			492, 1 (MH)+		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]

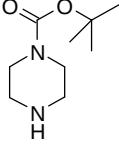
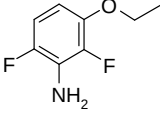
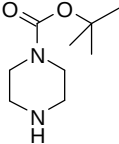
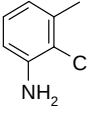
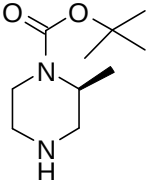
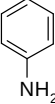
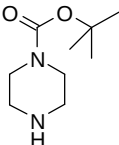
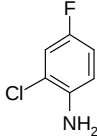
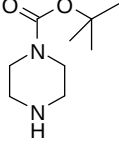
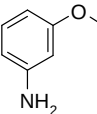
					il]-(2,3-dicloro-fenil)-amina
543			466, 30 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,3-dicloro-fenil)-amina
544			439, 20 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-piridin-3-il)-amina
545			426, 15 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridazin-3-il-amina
546			439, 20 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-3-il)-amina
547			455, 20 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina
548			461, 20 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (3,6-difluor-piridin-2-il)-

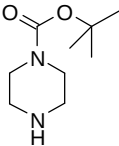
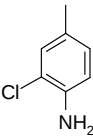
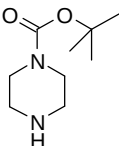
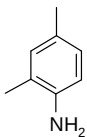
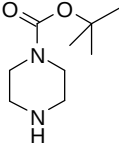
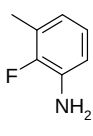
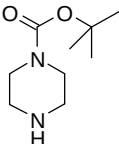
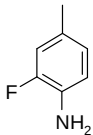
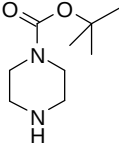
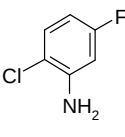
					amina
549			500, 20 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -[4-(dimetil-fosfinoil)-fenil]-amina
550			528, 20 (M+H)		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- [4-(dietil-fosfinoil)-fenil]-amina
551			468, 25 (M+H)		N ⁵ -[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-N ² ,N ² -dimetil-piridina-2,5-diamina
552			Método 5, RT: 2,16 min, MI: 456 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,30 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,11 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,27 (2H, m), 6,89 (1H, m), 4,46 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,13 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,00 (3H, m), 2,68 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m)	{4-[5-ciclopropil-4-((R)-3-flúor-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina
553			Método 5, RT: 3,74 min, MI: 468 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 8,91 (1H, s br), 8,19 (2H, dd), 7,97 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,21 (1H, dd), 6,73 (1H, d), 3,99-3,88 (4H, s br), 3,73 (3H, s), 3,30 (4H, s br), 2,62 (1H, m, br), 2,19 (3H, s),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(5-metoxi-2-metil-fenil)-amina

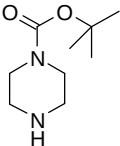
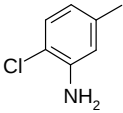
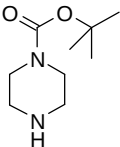
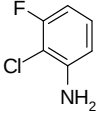
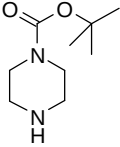
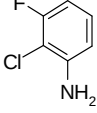
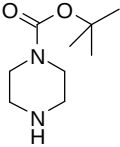
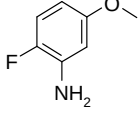
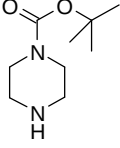
				2,20 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m),	
554			Método 5, RT: 2,92 min, MI: 506 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 8,98 (1H, s br), 8,28 (1H, dd), 8,22 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,36 (1H, d), 3,96-3,88 (4H, s br), 3,30 (4H, s br), 2,68 (1H, m), 2,37 (3H, s), 1,26-1,23 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-5-triflúor metil-fenil)-amina
555			Método 5, RT: 3,30 min, MI: 526 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,32 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,92 (1H, s br), 8,62 (1H, m), 8,40 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,36 (1H, m), 3,96-3,88 (4H, s br), 3,33 (4H, s br), 2,68 (1H, m), 1,26-1,23 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-5-triflúor metoxi-fenil)-amina
556			Método 5, RT: 2,35 min, MI: 520 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,44 (1H, s), 9,08 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,97 (1H, s br), 8,43 (1H, dd), 8,24 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,56 (1H, d), 3,96-3,88 (4H, s br), 3,35 (4H, s br), 3,24 (3H, s), 2,69 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,08-1,05 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-5-metano-sulfonil-fenil)-amina
557			Método 5, RT: 2,37 min, MI: 474 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 8,93 (1H, s br), 8,83 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,06 (1H, m), 3,87 (4H, s br), 3,31 (4H, s br), 2,69 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,26-1,24 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-diflúor-3-metil-fenil)-amina

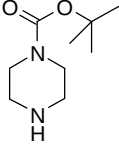
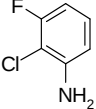
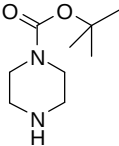
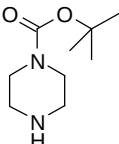
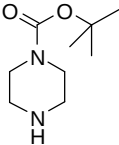
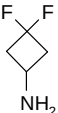
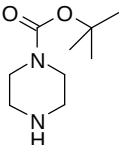
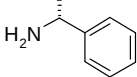
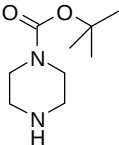
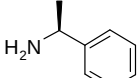
558			Método 5: RT: 4,08 min, MI: 480 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,02 (1H, s), 8,93 (1H, s br), 8,17 (2H, dd), 7,90 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,23 (1H, dd), 7,02 (1H, m), 4,02-3,88 (4H, s br), 3,30 (4H, s br), 2,87 (1H, m, br), 2,63-2,57 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,20 (6H, m), 1,06-1,02 (2H, m)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- (5-isopropil-2-metil-fenil)-amina
559			Método 5, RT: 2,01 min, MI: 429 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,45 (1H, s, br), 9,05 (1H, s), 8,90 (1H, s, br), 8,32 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,06 (1H, m), 3,87 (4H, s, br), 3,31 (4H, s, br), 2,69 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,26-1,24 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -penta-deutério-fenil-amina
560			450,2 (M-OH)+	(CDCl ₃) 9,07 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (br s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,3; 1,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,09 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,73 (br s, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,17 (br s, 0H, troca, NH), 1,61 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)	1-{2-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-fenil}-etanol
561			459,25 (M+H)+	(dmsO-d6; nota: observou-se também um rotâmero menor) 10,85 (s, 1H), 9,17 (br s, troca, 3H), 9,08 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,2; 1,4 Hz, 1H), 8,04 (br s, 3H), 4,19 (br s, grande troca, sinal de H), 3,91 (m, 4H), 3,35 (br s, 4H),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amida do ácido (1R,2S) -2-amino-ciclo-pentano-carboxílico

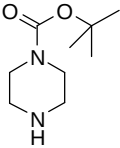
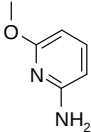
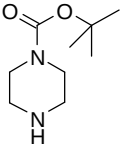
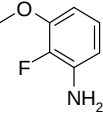
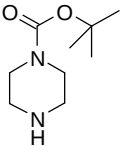
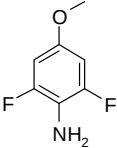
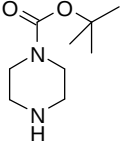
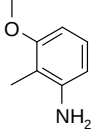
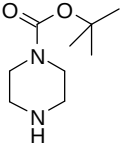
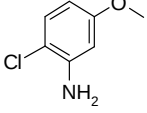
				3,08 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,26 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	
562		--	423,00 (M+H)		1-{4-[2-(2-cloro-piridin-4-il) -5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il] -piperazin-2-il}-ciclopropanol
563			464,20 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazol[1,5a]piridin-6-il-amina
564			464,15 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -pirazol[1,5a]piridin-5-il-amina
565			494,10 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-trifluor metil-piridazin-3-il)-amina
566			490	(dmsO-d6) 9,11 (br s, 3H, troca, de H), 9,07 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 5,3; 1,4 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,33 (br s, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,09 (m, 2H)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2,6-difluór-3-metoxi-fenil)-amina

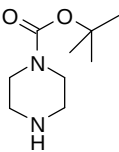
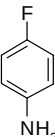
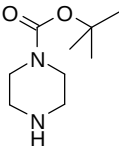
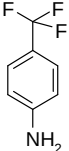
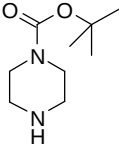
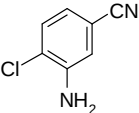
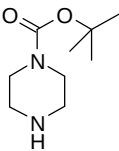
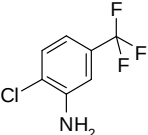
567			503,9	(DMSO-d6) 9,06 (s, 1H), 9,05 (br s, 3H, troca H), 8,20 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 5,4; 1,3 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 5,40 (br s, troca de H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,68 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,09 (m, 2H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (3-etoxi-2,6-difluór-fenil)-amina
568			Método 5, RT: 3,46 min, MI: 472 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,06 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,11 (1H, s), 3,91 (4H, s), 3,32 (4H, s), 2,68 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	(2-cloro-3-metil-fenil)[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
569			Método 5, RT: 4,22 min, MI: 438,28 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500 MHz) 9,59 (1H, br s), 9,05 (1H, s), 8,99 (1H, br s), 8,31 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,73-7,69 (2H, m), 7,32 (2H, t), 6,77 (1H, t), 4,96 (4H, br s), 4,32 (1H, br s), 3,37 (2H, br s), 1,34-1,23 (5H, m), 1,07 (2H, br s),	{4-[5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina
570			Método 5, RT: 5,57 min, MI: 476 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,07 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,93 (1H, m), 7,76 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,26 (1H, m), 3,92 (4H, s), 3,32 (4H, s), 2,68 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,09 (2H, m),	(2-cloro-4-fluór-fenil)-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
571			Método 5, RT: 5,27 min, MI: 454	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,53 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,19 (1H, s), 7,98 (1H,	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-

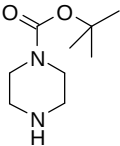
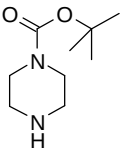
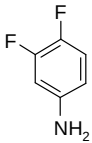
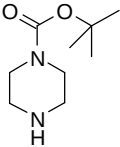
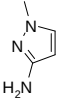
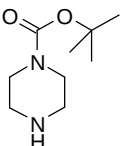
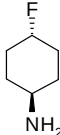
			[M+H]	s), 7,74 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,24 (2H, m), 6,56 (1H, d), 3,91 (4H, s), 3,76 (3H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	il)-piridin-2-il]- (3-metoxi-fenil)-amina
572			Método 5 RT: 5,77 min, MI:472 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,07 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,20 (1H, d), 3,93 (4H, s), 3,32 (4H, s), 2,66 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	(2-Cloro-4-metil -fenil)-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
573			452,0 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,4-dimetil-fenil)-amina
574			455,9 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-3-metil-fenil)-amina
575			455,9 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-4-metil-fenil)-amina
576			Método 5, RT: 4,02 min, MI: 476 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,07 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,23 (2H, m), 8,19 (1H, s), 7,85 (1H, dd), 7,51 (1H, m), 6,88	(2-cloro- 5-flúor-fenil)-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4d] pirimidin-2-

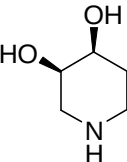
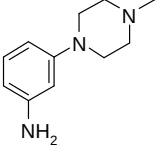
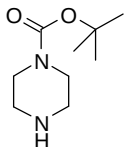
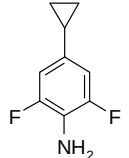
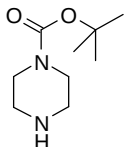
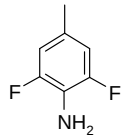
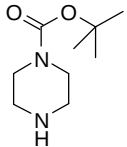
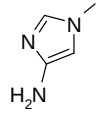
				(1H, m), 3,93 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	il)-piridin-2-il]-amina
577			Método 5, RT: 3,48 min, MI:472 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,07 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,78 (2H, s), 7,41 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 3,92 (4H, s), 3,32 (4H, s), 2,68 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	(2-cloro- 5-metil-fenil)-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
578			Método 5, RT: 5,25 min, MI: 476 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,07 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,37-7,32 (1H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,09 (2H, m),	(2-cloro- 3-flúor-fenil)-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
579			44		5-ciclopropil-2-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
580			471,9	(CDCl ₃) 9,12 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 5,3; 0,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,0; 3,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 5,3; 1,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 10,8; 8,9 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (br s, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 1,87 (br s, troca, H), 1,27 (m, 2H), 1,01 (m, 2H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-5-metoxi-fenil)-amina
581			390,10 (M+H)		N-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-

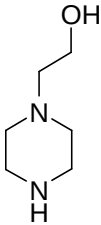
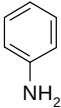
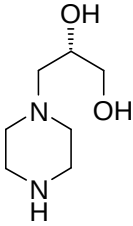
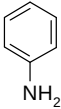
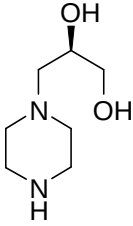
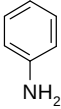
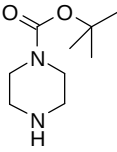
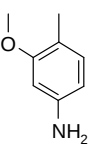
					il)-piridin-2-il]-acetamida
582			348,05 (M+H)		4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amina
583			418,15 (M+H)		N-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-isobutiramida
584			416,10 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amida do ácido ciclopropano-carboxílico
585			438		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- (3,3-difluor-ciclobutil)-amina
586			452,0 (M+H)	(dmsO-d6) 9,14 (br s, troca, H), 9,07 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,70 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,90 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,66 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina
587			452,0 (M+H)	(dmsO-d6) 9,12 (br s, troca, H), 9,06 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,680 (d, J = 6,3 Hz,	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-

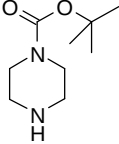
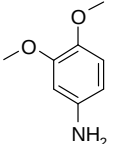
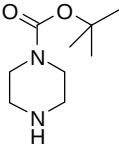
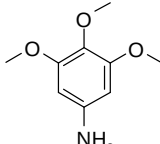
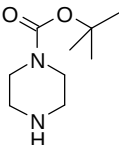
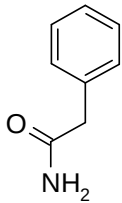
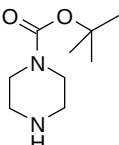
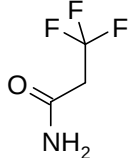
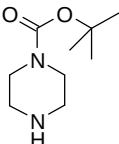
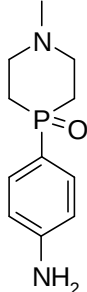
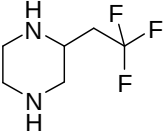
				1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,89 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,65 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	il]-((S)-1-fenil-etil)-amina
588			455,0 (M+H)	(CDCl3) 9,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,2; 0,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 5,2; 1,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,75 (br s, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,96 (br s, troca, H), 1,27 (m, 2H), 1,01 (m, 2H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-metoxipiridin-2-il)-amina
589			472,0 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-fluor-3-metoxi-fenil)-amina
590			489,9 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-amina
591			468,0 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-metoxi-2-metil-fenil)-amina
592			Método 5, RT: 2,59 min, MI: 488	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,06 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,76	(2-cloro- 5-metoxi-fenil)-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-

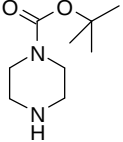
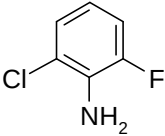
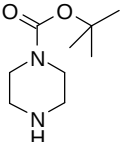
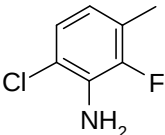
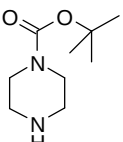
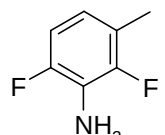
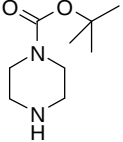
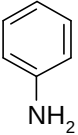
			[M+H]	(1H, d), 7,41 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 3,92 (4H, s), 3,77 (3H, s), 3,33 (4H, s), 2,68 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,08 (2H, m),	pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
594			Método 5, RT: 2,19 min, MI: 442 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,55 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,19 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,76-7,72 (3H, m), 7,16 (2H, t), 3,92 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,09 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-flúor-fenil)amina
595			Método 5, RT: 3,33 min, MI: 492 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,86 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,43(1H, d), 8,19 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,99 (2H, d), 7,83 (1H, dd), 7,64 (2H, d), 3,94 (4H, s), 3,34 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-triflúor metil-fenil)-amina
596			Método 5, RT: 2,9 min, MI: 483 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,07 (2H, s), 8,71 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,88 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 3,92 (4H, s), 3,34 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-triflúor metil-fenil)-amina
597			Método 5, RT: 3,41 min, MI: 526 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,07 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,86 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 3,94 (4H, s), 3,34 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,08 (2H, m),	(2-cloro-5-triflúor metil-fenil)- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

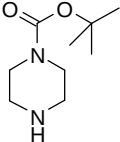
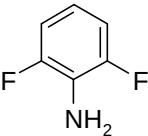
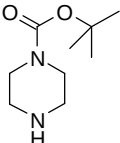
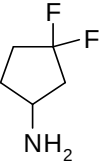
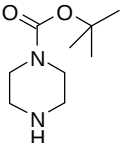
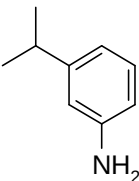
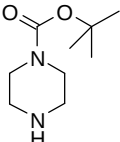
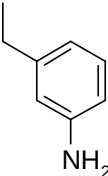
598			Método 5, RT: 5,48 min, MI: [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,93 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,51 (1H, d), 6,87 (1H, s), 3,77 (4H, m, br), 2,83 (4H, m, br), 2,62-2,61 (1H, m), 1,66 (6H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,02-1,01 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amina
599			Método 5, RT: 2,85 min, MI: 460 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,70 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,12-8,07 (1H, m), 7,94 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,37 (2H, m), 3,94 (4H, s), 3,34 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,4-difluor-fenil)-amina
600			428	(DMSO-d6) 9,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 5,2; 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (br s, 4H), 3,30 - 3,32 (troca, H), 2,85 (br s, 4H), 2,63 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,02 (m, 2H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
601			Método 5, RT: 2,29 min, MI: 448,35 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,16 (2H, s, br), 9,06 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,05 (1H, s), 4,85 (1H, d), 3,96 (4H, m, br), 3,80 (1H, s, br), 3,37-3,32 (4H, m), 2,66-2,62 (1H, m), 2,02-1,98 (2H, m), 1,87-1,85 (2H, m), 1,73 (1H, t), 1,65-1,61 (3H, m), 1,27-1,23 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-fluor-ciclo-hexil)-amina

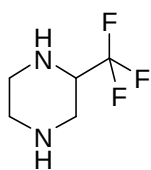
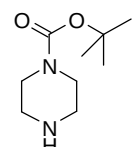
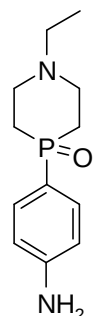
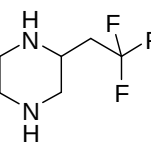
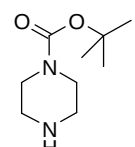
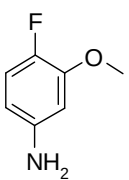
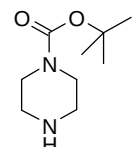
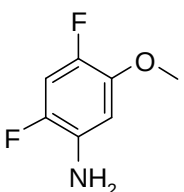
602			553,1 (M+H)	(CDCl ₃) 9,07 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,82 (br d, J = 7,08 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 3,95 (m, 5H), 3,55 (m, br s, 1H), 3,25 (br s, 5H), 2,60 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,7 br s (troca, H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (m, 2H)	(+/-)-(cis)-1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-3,4-diol
603			500,0 (MH)+		(4-ciclopropil-2,6-difluor-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
604			473,9 (MH)+		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-difluor-4-metil-fenil)-amina
605			428,0 (M+H)	(CDCl ₃) 9,13 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 5,4; 1,3 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H, "ressalto" em pico de solvente), 3,77 (br s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,93 (br s, troca, H), 1,26 (m, 2H), 1,01 (m, 2H)	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-amina

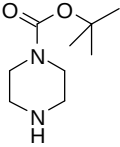
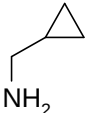
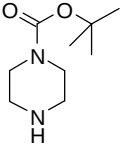
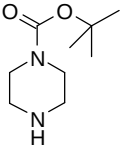
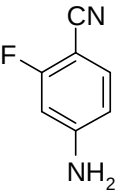
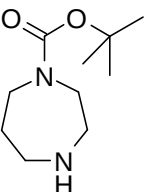
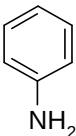
606			468,0 (M+H)	(CDCl ₃) 9,11 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 5,2; 1,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,17 (br s, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,79 (br s, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,14 (br s, troca, H), 2,63 (m, 5H), 2,60 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,0 (m, 2H)	2-{4- [5-ciclopropil-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-etanol
607			498,0 (M+H)	(CDCl ₃) 9,11 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 5,3; 1,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,79 (m, 5H), 3,54 (d, J = 11,5; 4,4 Hz, 1H), 3,40-2,10 (br sinal, -OH), 2,78 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 12,5 Hz; 3,7 Hz, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)	(S)-3-{4-[5-ciclopropil-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido[3,4d]pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propano-1,2-diol
608			498,0 (M+H)	(CDCl ₃) 9,11 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 5,3; 1,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,09 (br s, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,79 (m, 5H), 3,54 (d, J = 11,5; 4,4 Hz, 1H), 3,40-2,10 (br sinal, -OH), 2,78 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 12,5 Hz; 3,7 Hz, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)	(R)-3- {4-[5-ciclopropil-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido[3,4d]pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propano-1,2-diol
609			468,0 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-propano-1,2-diol

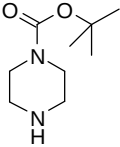
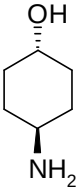
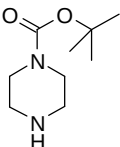
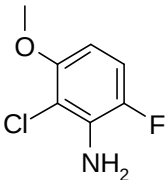
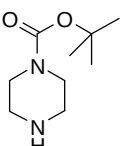
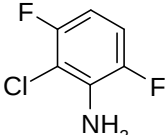
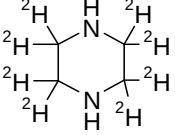
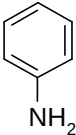
					il)-piridin-2-il]- (3-metoxi-4-metil-fenil)-amina
610			484, 0 (MH) ⁺		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (3,4-dimetoxi-fenil)-amina
611			514, 0 (MH) ⁺		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina
612			466, 15 (M+H)		N-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-fenil-acetamida
613			458, 15 (M+H)		N-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -3,3,3-triflúor-propionamida
614			555, 25 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[4-(1-metil-4-oxo-4λ ⁵ -[1,4]aza fosfinan-4-il)-fenil]-amina
615		--	449, 10 (M+H)		2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-[3-(2,2,2-triflúor-etil)-piperazin-1-

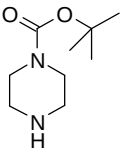
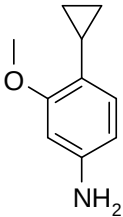
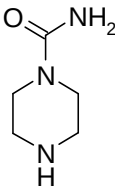
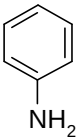
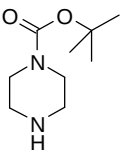
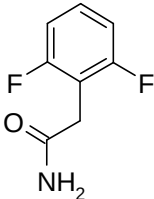
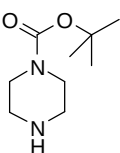
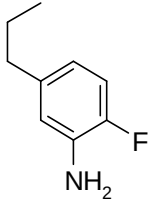
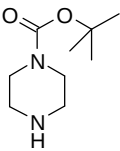
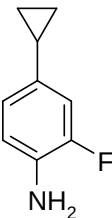
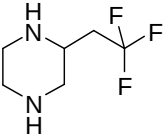
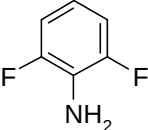
					il]-pirido [3,4-d] pirimidina
616			Método 5, RT: 3,25 min, MI: 476 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (2H, bs), 8,93 (1H, bs), 8,21 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 7,48 (1H, m), 7,25 (1H, m), 4,68 (4H, bs), 3,89 (4H, bs), 2,70 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,06-1,05 (2H, m),	(2-cloro- 6- flúor-fenil)- [4- (5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-amina
617			Método 5, RT: 3,36 min, MI: 490 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,04 (1H, s), 8,80 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,19 (1H, m), 3,91 (4H, bs), 3,31 (4H, bs), 2,68 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,23 (2H, m), 1,08- 1,07 (2H, m),	(6-Cloro-2- flúor-3-metil- fenil)-[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il pirido [3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-amina
618			Método 5, RT: 2,62 min, MI: 494 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 8,86 (1H, bs), 8,20 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 7,47 (1H, m), 7,25 (1H, m), 3,89 (4H, bs), 3,31 (4H, bs), 2,68 (1H, m), 1,28-1,25 (2H, m), 1,08-1,07 (2H, m),	(3-cloro- 2,6- difluor-fenil)- [4-(5- ciclopropil-4- piperazin- 1-il pirido[3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-amina
619			Método 5, RT: 3,04 min, MI: 438 [M+H]	(1H, d6-dmsO, 500MHz) 9,30 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,65 (1H, dd), 7,27 (2H, tr), 6,89 (1H, tr), 4,26- 4,20 (1H, m), 3,67 (2H, br s), 3,46 (2H, br s), 2,93 (2H, br s), 2,83 (2H, br s), 2,46-2,43 (2H, m parcialmente escondido por grande pico de DMSO), 2,21- 2,14 (2H, m), 2,10-	[4- (5- ciclobutil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-fenil-amina

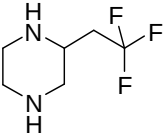
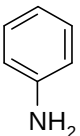
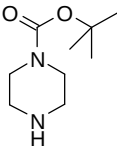
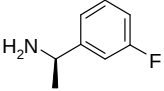
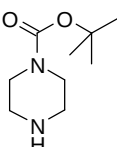
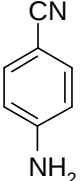
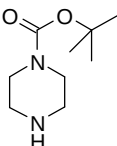
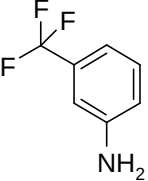
				2,03 (1H, m), 1,92-1,86 (1H, m),	
620			Método 5, RT: 3,39 min, MI: 474 [M+H]	1H NMR (1H, d6-dmsO, 500MHz) 9,02 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,63 (1H, dd), 7,29-7,23 (1H, m), 7,15(2H, t), 4,22 (1H, dq), 3,63 (2H, br s), 3,50 (2H, br s), 2,90 (2H, br s), 2,78 (2H, br s), 2,44-2,42 (2H, m, parcialmente escondido por pico de DMSO), 2,20-2,12 (2H, m), 2,10-2,01(1H, m), 1,91-1,86 (1H, m)	[4- (5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-difluór-fenil)-amina
621			Método 5, RT: 2,24 min, MI: 452,37 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 8,93 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,44 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 4,42-4,38 (1H, m), 3,75-3,57 (4H, m, br), 2,84 (4H, m), 2,62-2,58 (2H, m), 2,27-1,97 (4H, m), 1,77-1,69 (1H, m), 1,26-1,22 (2H, m), 1,01-1,00 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(3,3-difluór-ciclo pentil)-amina
622			466,30 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-isopropil-fenil)-amina
623			452,25 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-etil-fenil)-amina

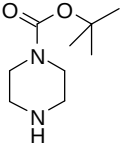
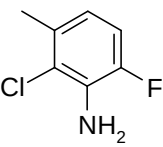
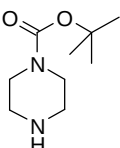
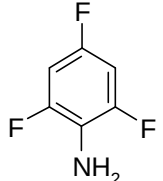
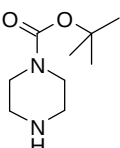
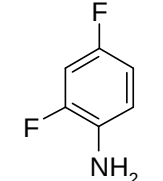
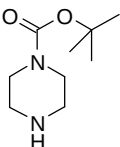
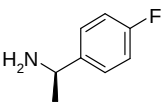
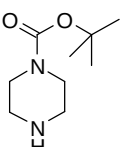
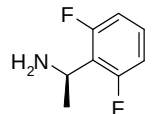
624		--	435,10 (M+H)		2- (2-cloro- piridin-4-il)- 5-ciclo propil- 4-(3-trifluór- metil- piperazin-1- il)-pirido [3,4-d] pirimidina
625			599,20 (M+H)		[4- (5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-[4-(1-etil- 4-oxo-4λ ⁵ - [1,4]aza- fosfinan-4-il)- 2-metoxi- fenil]-amina
626			472,00 (M+H)		N- (4-{5- ciclopropil-4- [3-(2,2,2- trifluór-etil)- piperazin-1- il]pirido[3,4- d]pirimidin-2- il}-piridin-2- il)-acetamida
627			Método 5, RT: 0,48 min, MI: 472 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,62 (1H, s), 9,06(1H, s), 8,32(1H, d), 8,19 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,28 (1H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 3,85 (7H, m), 3,34 (4H, s), 2,68 (1H, m),1,27 (2H, m), 1,09 (2H, m),	[4- (5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-[4-fluór-3- metoxi-fenil)- amina
628			Método 5, RT: 2,37 min, MI:490 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,27 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,96 (1H, t), 7,78 (1H, dd), 7,39 (1H, t), 3,96 (4H, s), 3,84 (3H, s), 3,33 (4H, s), 2,68 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]- (2,4- difluór-5- metoxi-fenil)- amina

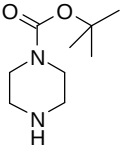
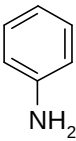
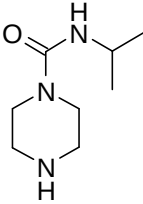
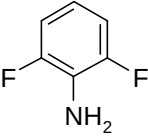
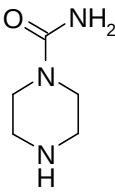
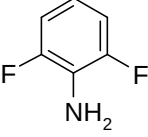
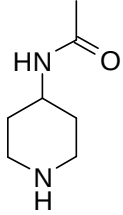
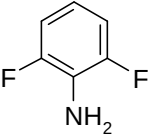
629			Método 5, RT: 2,16 min, MI: 402,22 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) 9,07 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,04 (2H, d), 7,65 (1H, d), 4,10-3,74 (8H, m, br), 3,26 (2H, d), 2,66-2,62 (1H, m), 1,28-1,24 (2H, m), 1,15-1,13 (1H, m), 1,09-1,07 (2H, m), 0,57-0,56 (2H, m), 0,32-0,31 (2H, m),	Ciclopropil metil-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
630			Método 5, RT: 1,61 min, MI: 362,19 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,94 (1H, s), 8,12 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 3,77-3,55 (4H, m), 2,85 (4H, m, br), 2,82 (3H, d), 2,63-2,59 (1H, m), 1,25-1,22 (2H, m), 1,02-1,00 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-metil-amina
631			Método 5, RT: 3,04 min, MI: 467 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 10,30 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,19 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,92 (1H, dd), 7,75 (1H, t), 7,52 (1H, dd), 3,94 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,68 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,09 (2H, m),	4- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-2-flúor-benzonitrila
632			Método 5, RT: 1,96 min, MI: 438 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 8,99 (1H, s), 8,31 (1H, dd), 8,18(1H, s), 7,95 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,70-7,67 (2H, dd), 7,32 (2H, t), 6,97 (1H, t), 4,22 (2H, t), 4,05 (2H, t), 3,50 (2H, t), 3,20 (2H, t), 2,44 (1H, m), 2,11 (2H, quin), 1,27-1,23 (2H, m), 0,97-0,93 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-[1,4] diazepan-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenil-amina

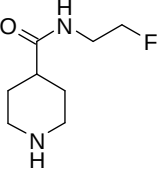
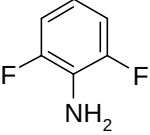
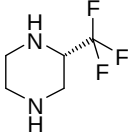
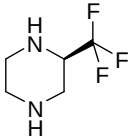
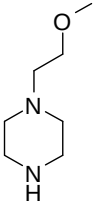
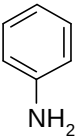
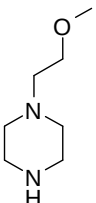
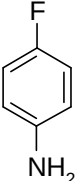
633			Método 5, RT: 2,02 min, MI: 446,23 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,92 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,35 (1H, dd), 6,61 (1H, d), 4,53 (1H, d), 3,83-3,67 (5H, m, br), 3,51-3,42 (1H, m), 2,85 (4H, m), 2,61-2,60 (1H, m), 2,53 (2H, m), 1,97-1,95 (2H, m), 1,85-1,83 (2H, m), 1,24-1,20 (6H, m), 1,01-0,95 (6H, m),	4- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-ciclo-hexanol
634			Método 5: RT: 2,29 min, MI: 506 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,06 (1H, s), 8,83 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,25 (1H, t), 7,03 (1H, dd), 4,7 (4H, bs), 3,87 (3H, s), 3,31 (4H, m), 2,68 (1H, m), 1,26-1,23 (2H, m), 1,06-1,05 (2H, m),	(2-cloro-6-flúor-3-metoxi-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
635			Método 5, RT: 2,53 min, MI: 494 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,86 (1H, bs), 8,18 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,35 (1H, m), 3,89 (4H, bs), 3,31 (4H, m), 2,68 (1H, m), 2,35 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,08-1,06 (2H, m),	(2-cloro-3,6-difluor-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
636			Método 5: RT: 1,36 min, MI: 432 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,05 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,86 (1H, bs), 8,18 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,35 (1H, m), 3,89 (4H, bs), 3,31 (4H, m), 2,68 (1H, m), 2,35 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,08-1,06 (2H, m),	{4-[5-ciclopropil-4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutério-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina

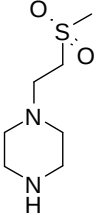
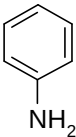
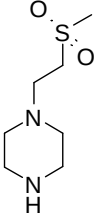
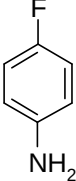
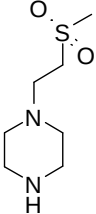
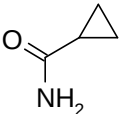
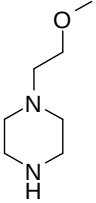
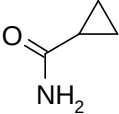
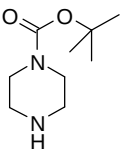
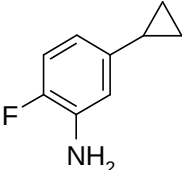
637			494,0 (MH) ⁺		(4-ciclopropil-3-metoxi-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
638			467,0 (M+H)	(DMSO-d6) 9,61 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 5,6; 1,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 7,8; 8,0 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,06 (br s, 2H), 3,47-3,95 (br m, 4H), 3,47-3,37 (m, 5H), 2,55 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,99 (m, 2H)	amida do ácido 4-[5-ciclopropil-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico
639			502 (M+H)		N-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2-(2,6-difluór-fenil)-acetamida
640			484,20 (M+H)		[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-fluór-5-propil-fenil)-amina
641			482,15 (M+H)		(4-ciclopropil-2-fluór-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
642			542,10 (M+H)		(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-

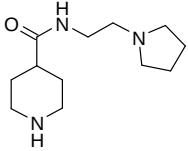
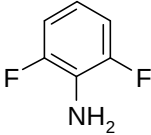
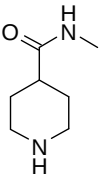
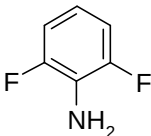
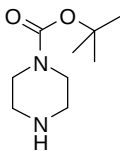
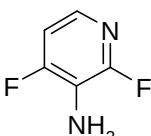
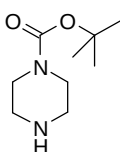
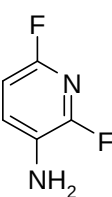
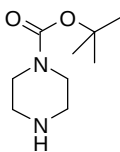
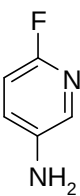
					il]-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-(2,6-difluór-fenil)-amina
643			506,20 (M+H)		(4-{5-ciclopropil-4-[3-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-fenil-amina
644			470 (M+H)	1H NMR (500MHz, DMSO) 8,92 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,40 (1H, dd), 7,35-7,29 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,21 (1H, d), 6,99 (1H, td), 5,08 (1H, t), 4,09-4,08 (1H, m), 3,78-3,51 (4H, m, br), 2,62-2,58 (1H, m), 1,44 (3H, d), 1,24-1,22 (2H, m), 1,01-1,00 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[(R)-1-(3-fluór-fenil)-etil]-amina
645			Método 5: RT: 3,83 min, MI: 449 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,98 (1H, s), 9,05(1H, s), 8,44(1H, d), 8,18 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,97 (2H, d), 7,85 (1H, dd), 7,72 (2H, d), 3,92 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,68 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,07 (2H, m),	4-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-benzonitrila
646			Método 5, RT: 4,3 min, MI: 492 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,79 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,34 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,52 (1H, t), 7,24 (1H, d), 3,92 (4H, s), 3,34 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,27(2H, m), 1,09 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-trifluór metil-fenil)-amina

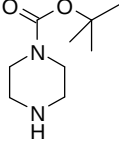
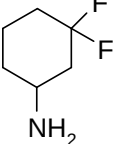
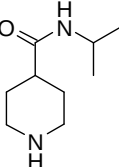
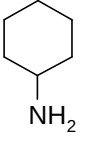
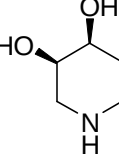
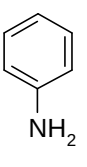
649			Método 5, RT: 2,44 min, MI: 490 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,04 (1H, s), 8,79 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,66 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,20 (1H, t), 3,88 (4H, bs), 3,31 (4H, m) 2,68 (1H, m), 2,35 (3H, s), 1,26-1,23 (2H, m), 1,08-1,06 (2H, m),	(3-cloro-2,6-difluór-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
650			Método 5, RT: 3,26 min, MI: 478 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9,06 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,29 (2H, t), 3,90 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,4,6-trifluór-fenil)-amina
651			Método 5, RT: 3,22 min, MI: 460 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,13 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,12-8,07 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,35-7,30 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 3,92 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,4-difluór-fenil)-amina
652			Método 5, RT: 2,71 min, MI: 470,37 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,92 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,42 (2H, dd), 7,39 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,10 (2H, t), 5,06 (1H, 03,77-3,52 (4H, m), 2,83 (4H, m), 2,62-2,58 (1H, m), 1,43 (3H, s), 1,30 (1H, d), 1,24-1,22 (2H, m), 1,01-1,00 (2H, m),	4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[(R)-1-(4-fluór-fenil)-etil]-amina
653			Método 5, RT: 5,46 min, MI: 488,35[	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,92 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,27 (1H, dt), 7,24 (1H,	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-

			M+H]	d), 7,00 (2H, t), 5,47 (1H, t), 3,78-3,54 (4H, m), 2,86 (4H, m), 2,63-2,62 (2H, m), 2,37-2,35 (1H, m), 1,55 (3H, d), 1,24-1,22 (2H, m), 1,01-1,00 (2H, m),	il]-[(R)-1-(2,6-difluórfenil)-etil]-amina
654			Método 5, RT: 2,31 min, MI: 442,34[M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,28 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,11 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,62 (2H, d), 7,26 (2H, t), 6,89 (1H, t), 3,68 (4H, s, br), 3,15 (1H, d), 2,82 (4H, s, br), 2,59-2,57 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,03-1,02 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-5-flúor-piridin-2-il]-fenil-amina
655			544 (M+H)		isopropilamida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluórfenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
656			502 (M+H)		amida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluórfenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
657			516 (M+H)		N-(1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluórfenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-acetamida

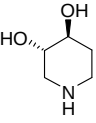
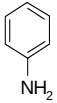
658			548 (M+H)		(2-fluór-etil)- amida do ácido 1-{5- ciclopropil-2- [2- (2,6- difluór-fenil amino) - piridin-4-il]- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il}-piperidina- 4-carboxílico
659			458		N-{4- [5- ciclopropil-4- ((S)-3-trifluór metil- piperazin-1- il)pirido[3,4- d]pirimidin-2- il]-piridin-2- il}-acetamida
660		--	435		2- (2-cloro- piridin-4-il)- 5-ciclopropil- 4- ((R)-3- trifluór metil- piperazin-1- il)- pirido[3,4d] pirimidina
661			482		(4-{5- ciclopropil-4- [4-(2-metoxi- etil) - piperazin-1- il]-pirido [3,4-d] pirimidin-2- il]-piridin-2- il)-fenil-amina
662			500		(4-{5- ciclopropil-4- [4-(2-metoxi- etil) - piperazin-1- il]-pirido [3,4-d] pirimidin-2- il]-piridin-2- il)-(4-fluór- fenil)-amina

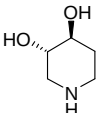
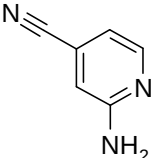
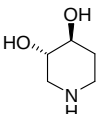
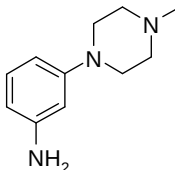
663			530		(4-{5-ciclopropil-4-[4-(2-metano -sulfonil-etil)-piperazin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-fenil-amina
664			548		(4-{5-ciclopropil-4-[4-(2-metano -sulfonil-etil)-piperazin-1-il]pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-(4-flúor-fenil)-amina
665			522		(4-{5-ciclopropil-4-[4-(2-metanesulfonil-etil)-piperazin-1-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-amida do ácido ciclopropano carboxílico
666			474		(4-{5-ciclopropil-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-amida do ácido ciclopropano carboxílico
667			482		(5-ciclopropil-2-flúor-fenil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

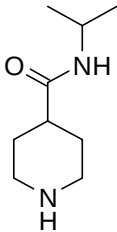
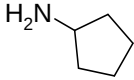
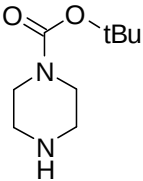
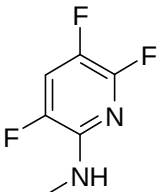
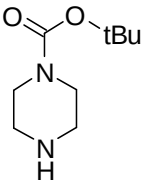
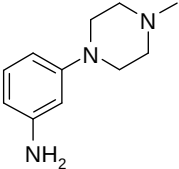
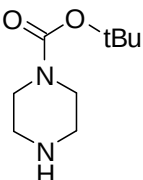
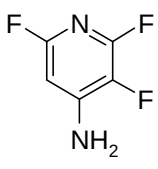
668			599 (M+H)		(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-diflúor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
669			516 (M+H)		metilamida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-diflúor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
670			461, 2 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (2,4-diflúor-piridin-3-il)-amina
671			461, 0 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (2,6-diflúor-piridin-3-il)-amina
672			443, 1 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (6-flúor-piridin-3-il)-amina

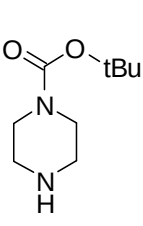
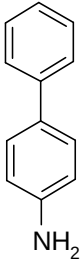
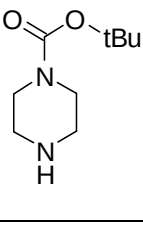
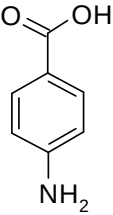
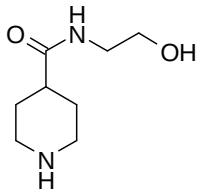
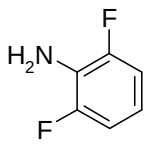
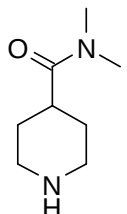
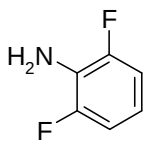
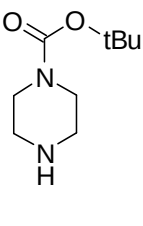
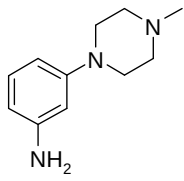
673			Método 5, RT: 2,41 min, MI: 466,32 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,05 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,91 (1H, s, br), 7,64 (1H, d, br), 3,98-3,80 (5H, m), 3,31 (4H, m, br), 2,67-2,62 (1H, m), 2,03-2,01 (2H, m), 1,94-1,79 (3H, m), 1,54-1,51 (1H, m), 1,35-1,32 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,07-1,06 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- (3,3-difluór-ciclohexil)-amina
674			514 (M+H)		isopropilamida do ácido 1-[2-(2-ciclo-hexil-amino-piridin-4-il) -5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
675			455,1	(dmso-d6) 9,84 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 5,7; 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (app t, J = 8,00 Hz, 2H), 7,07 (app t, 6,8 Hz, 1H), 4,19 (grande br s, troca, H), 3,77 (br s, 4H), 3,70-3,47 (m, 2H), 3,47-3,25 (m, 1H), 3,13-1,78 (m, 1H), 1,68 (br s, 1H), 1,47-1,13 (m, 2H), 1,13-0,87 (m, 2H)	(+/-)-(cis)-1-[5-ciclopropil-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

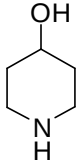
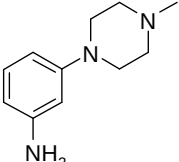
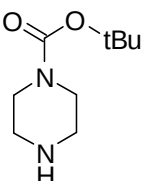
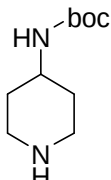
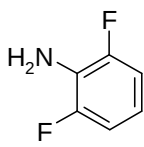
[01246] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B4]

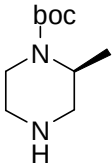
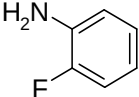
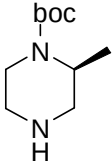
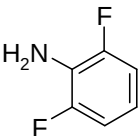
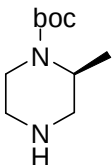
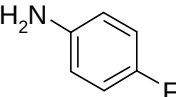
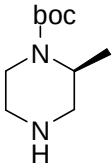
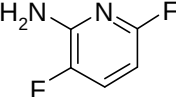
Ex.	Amina 1	Amina 2	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
676			455,1 (M+H)	NMR (dmso-d6) 9,74 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0	(+/-)-(trans)-1-[5-ciclopropil-2-(2-fenil amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-

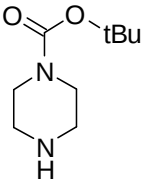
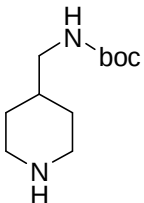
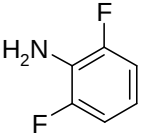
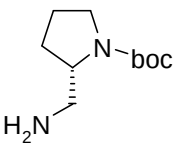
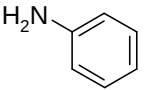
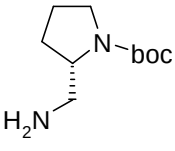
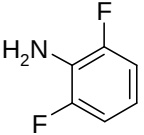
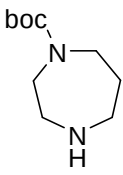
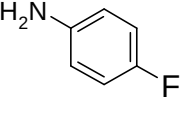
				Hz, 2H), 7,36 (app t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (app t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,80 (grande br s, troca, H - sobreposição de outros sinais), 3,52 (br s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,23-1,83 (m, 2H), 1,55 (br s, 1H), 1,49 (br s, 1H), 1,35 (br s, 1H), 1,12-0,92 (m, 2H)	il]-piperidina-3,4-diol
677			481,1 (M+H)	(CDCl ₃) 10,39 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,25-4,65 (m, 2H), 4,40-3,70 (m, 4H), 3,52 (br s, 1H), 2,25-1,85 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,50-1,15 (m, 3H), 1,10-0,90 (m, 2H)	(+/-) -2- {4-[5-ciclopropil-4-((trans)-3,4-diidroxipiperidin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino} -isonicotinonitrila
678			553,26 (M+H)	(CDCl ₃) 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,2; 1,0 Hz, 1H), 7,34 (app t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0; 1,1 Hz, 1H), 7,11 (app t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,2; 1,8 Hz, 1H), 5,28-4,67 (m, 2H), 4,28-3,71 (m, 2H), 3,50 (br s, 1H), 3,15-3,11 (m, 4H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,18-1,73 (m, 2H), 1,44-1,11 (m, 3H), 1,10-0,90 (m, 2H)	(+/-) - (trans) -1- (5-ciclopropil-2-{2-[3- (4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il} -pirido [3,4d]pirimidin-4-il)-piperidina-3,4-diol

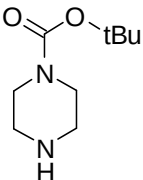
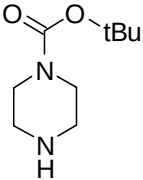
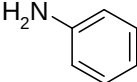
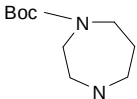
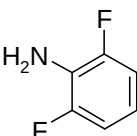
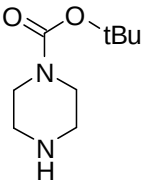
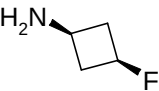
679			500 (M+H)		isopropilamida do ácido 1-[2- (2-ciclopentil amino-piridin- 4-il)-5- ciclopropil - pirido[3,4-d] pirimidin-4- il]-piperidina- 4-carboxílico
680			479,1 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,69 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,40 (dd, J=5,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,92 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1 H) 3,77 (d, J=11,3 Hz, 4 H) 2,85 (br, s, 4 H) 2,59 - 2,65 (m, 1 H) 1,21 - 1,31 (m, 3 H) 1,00 - 1,07 (m, 2 H)	4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il)-(3,5,6- trifluor- piridin-2-il)- amina
681			522,19 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,55 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 8,73 - 9,00 (2 H, m), 8,38 (1 H, d, J=5,5 Hz), 8,19 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,75 (1 H, dd, J=5,3, 1,3 Hz), 7,60 - 7,69 (4 H, m), 7,45 (2 H, t, J=7,7 Hz), 7,25 - 7,36 (1 H, m), 3,94 (4 H, br, s), 3,34 (4 H, br, s), 2,70 (1 H, br, s), 1,21 - 1,31 (2 H, m), 1,09 (2 H, d, J=3,5 Hz)	[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-[3-(4- metil- piperazin-1- il)-fenil]- amina
682			479,1 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,82 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 8,69 - 8,99 (2 H, m), 8,43 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 7,88 (4 H, s), 7,82 (1 H, dd, J=5,3, 1,3 Hz), 3,94 (4 H, br, s), 3,34 (4 H, br, s), 2,67 - 2,75 (1 H, m), 1,26 (2 H, d, J=8,5 Hz), 1,09 (2 H, d,	[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il)-(2,3,6- trifluor- piridin-4-il)- amina

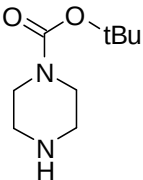
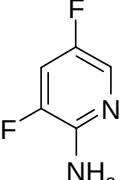
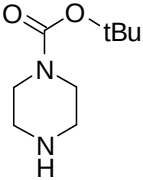
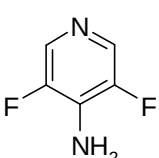
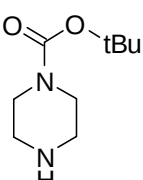
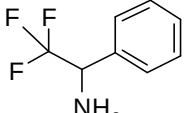
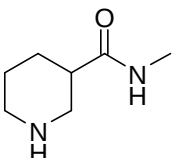
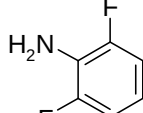
				J=5,5 Hz)	
683			500 (M+H)		bifenil-4-il- [4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-amina
684			468 (M+H)		ácido 4-[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il-amino]- benzoico
685			546 (M+H)		(2-hidroxi- etil)-amida do ácido 1-{5- ciclopropil-2- [2-(2,6- difluór-fenil amino)-piridin- 4-il]- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il}-piperidina- 4-carboxílico
686			530 (M+H)		dimetilamida do ácido 1-{5- ciclopropil-2- [2-(2,6- difluór-fenil amino)-piridin- 4-il]- pirido[3,4-d] pirimidin-4- il}-piperidina- 4-carboxílico
687			565,18 (M+H)	(dmsO-d6) 9,99 (br s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 5,8; 1,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (app t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 6,13 (br s, 1H), 4,56 (br s, H trocável), 3,87-3,81 (m, 4H),	amida do ácido 4-(5- Ciclopropil-2- {2-[3-(4-metil- piperazin-1- il)- fenilamino]- piridin-4-il]- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il)-piperazina- 1-carboxílico

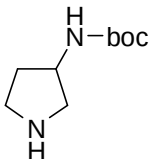
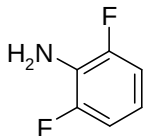
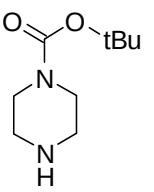
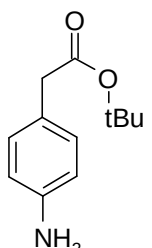
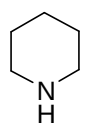
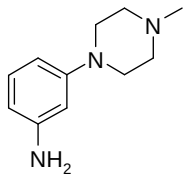
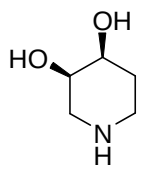
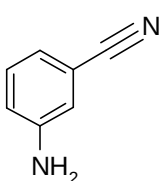
				3,67 (br s, 2H), 3,60-3,50 (m, 7H), 3,19 (br s, 2H), 3,01 (app t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H)	
688			537,3 (M+H)	(dmsd-d6) 9,17 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,3; 1,4 Hz, 1H), 7,34 (app t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0; 1,2 Hz, 1H), 7,11 (app t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,2 Hz; 1,8 Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,1-4,06 (m, 2H), 3,79 (br s, 1H), 3,51 (br s, 2H), 3,15-3,11 (m, 4H), 2,50 (br s, 1H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,91- 1,87 (m, 2H), 1,54 (br s, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,04 - 1,02 (m, 2H)	1-(5- ciclopropil-2- {2-[3-(4-metil- piperazin-1- il)- fenilamino]- piridin-4-il}- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il)-piperidin- 4-ol
689		--	Método 5, RT: 2,86 min, MI: 351,25[M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,98 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,11 (1H, s), 7,95 (1H, d), 3,79- 3,61 (4H, m), 2,83 (4H, m), 2,65-2,57 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,03-1,01 (2H, m),	5-ciclopropil- 2-(2-flúor- piridin-4-il)- 4-piperazin-1- il-pirido [3,4- d] pirimidina
690			474 (M+H)		{4-[4-(4-amino- piperidin-1- il)-5- ciclopropil- pirido [3,4- d]pirimidin-2- il]-piridin-2- il}-(2,6- difluor-fenil)- amina

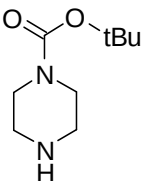
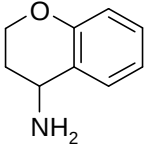
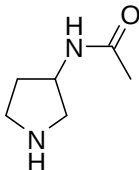
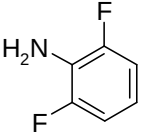
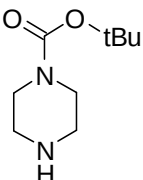
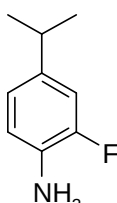
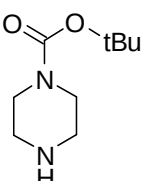
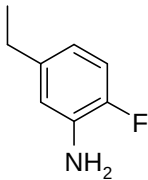
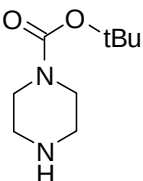
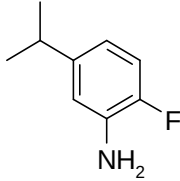
691			Método 5, RT: 2,43 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9,06 (1H, s), 8,32 (1H, dd), 8,22 (1H, s), 8,10 - 8,05 (1H, td), 7,98 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,25 - 7,15 (2H, m), 7,09 - 7,03 (1H, m), 4,30 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,36 - 3,23 (2H, m), 2,66 (1H, m), 1,32 (3H, d), 1,26 (2H, m), 1,05 (2H, m),	{4-[5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2-flúor-fenil)-amina
692			Método 5, RT: 2,42 min, MI: 474 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,06 (1H, s), 8,22 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,32 - 7,25 (1H, m), 7,16 (2H, m), 2,67 (1H, m), 1,31 (3H, d), 1,26 (2H, m), 1,05 (2H, m), [picos de cadeia lateral de metil piperazina não integrados].	{4-[5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-diflúor-fenil)-amina
693			Método 5, RT: 2,27 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9,07 (1H, s), 8,32 (1H, dd), 8,22 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,70 (3H, m), 7,11 (2H, m), 4,34 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,30 (2H, m), 2,67 (1H, m), 1,32 (3H, d), 1,24 (2H, m), 1,04 (2H, m),	{4-[5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(4-flúor-fenil)-amina
694			Método 5, RT: 2,65 min, MI: 475 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9,08 (1H, s), 8,94 (1H, m), 8,46 (1H, dd), 8,23 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,83 - 7,77 (1H, m), 6,69 - 6,65 (1H, m), 4,36 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,46 - 3,27 (3H, m), 2,67 (1H, m), 1,31 (3H, d), 1,27 (2H, m), 1,05 (2H, m),	{4-[5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,6-diflúor-piridin-2-il)-amina

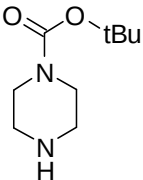
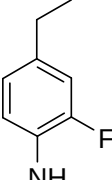
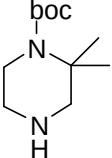
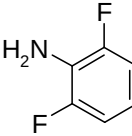
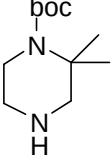
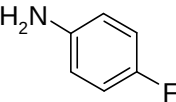
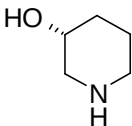
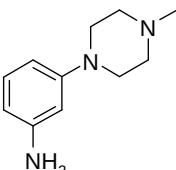
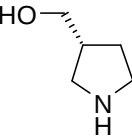
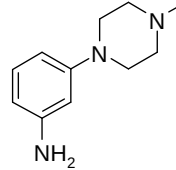
695			442 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,07 (1 H, s), 8,93 (2 H, br, s), 8,22 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, J=6,3 Hz), 7,80 - 8,03 (1 H, m), 7,65 (1 H, br, s), 3,91 - 4,00 (2 H, m), 3,61 - 3,65 (4 H, m), 3,27 - 3,34 (4 H, m), 2,62 - 2,67 (1 H, m), 2,30 (1 H, br, s), 1,85 (1 H, br, s), 1,41 - 1,64 (4 H, m), 1,12 - 1,38 (6 H, m), 1,01 - 1,12 (2 H, m)	(+/-)- (1RS,2RS,4SR)- biciclo[2,2,1]h ept-2-il-[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-amina
696			488 (M+H)		{4-[4-(4-amino metil- piperidin-1- il)-5- ciclopropil- pirido[3,4-d] pirimidin-2- il]-piridin-2- il}-(2,6- difluor-fenil)- amina
697			438,1 (MH)+		[5-ciclopropil- 2-(2- fenilamino- piridin-4-il)- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il)-(S)-1- pirrolidin-2- il-metil-amina
698			474,3 (MH)+		{5-ciclopropil- 2-[2-(2,6- difluor-fenil amino)-piridin- 4-il]- pirido[3,4-d] pirimidin-4- il)-(S)-1- pirrolidin-2- il-metil-amina
699			Método 5, RT: 2,19 min, MI: 456 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,49 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,91(1H, s), 7,76 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,17 (2H, m), 4,17 (2H, m), 4,01 (2H, m), 3,49 (2H,	[4-(5- ciclopropil-4- [1,4] diazepan- 1-il- pirido[3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-(4-fluor- fenil)-amina

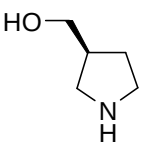
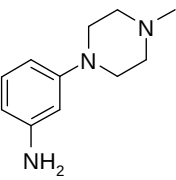
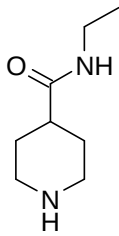
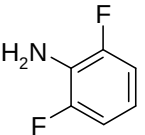
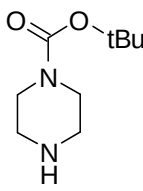
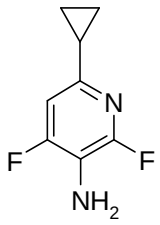
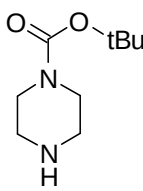
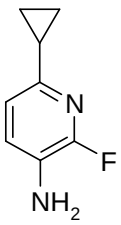
				m), 3,16 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,06 (2H, m), 1,24 (2H, m), 0,97 (2H, m),	
700			Método 5, RT: 2,59 min, MI: 414,29[M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,94 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,46 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 3,74-3,63 (4H, m), 2,88 (4H, m), 2,62-2,60 (2H, m), 2,09 (6H, s), 1,24-1,22 (2H, m), 1,01-0,99 (4H, m),	Biciclo[1,1,1]pent-1-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
701			Método 5, RT: 3,76 min, MI: 442,33[M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,98 (1H, d), 8,94 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,81 (2H, d), 7,42 (1H, t), 7,28 (2H, t), 6,95 (1H, t), 3,73 (4H, s, br), 2,82 (4H, s, br), 2,63-2,57 (1H, m), 1,27-1,25 (2H, m), 1,03-1,02 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-3-flúor-piridin-2-il]-fenil-amina
702			Método 5, RT: 2,35 min, MI: 474[M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,04 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,15(1H, s), 7,84 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,31 (1H, m), 7,19 (2H, t), 4,18 (2H, m), 4,01 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,35(1H, m), 2,06 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,98 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-[1,4] diazepan-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-diflúor-fenil)-amina
703			Método 5, RT: 2,19 min, MI: 420,29[M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,93 (1H, s), 8,11 (1H, d), 9,06 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,44 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 5,34-5,20 (1H, m), 4,85 (1H, m, br), 3,77-3,56 (5H, m, br), 2,84 (4H, s), 2,62-2,59 (2H, m), 2,36-2,27 (2H, m), 1,26-1,23 (2H, m), 1,03-1,00 (2H, m),	(+/-)cis-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-flúor-ciclobutil)-amina

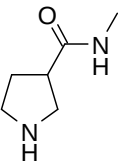
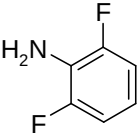
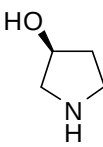
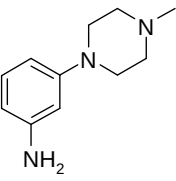
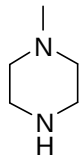
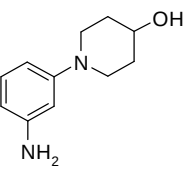
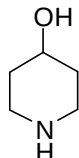
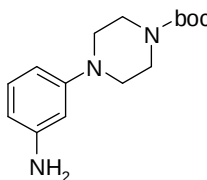
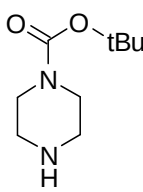
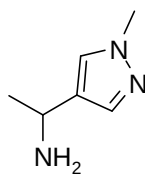
704			461, 54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 8,22 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,94 (ddd, <i>J</i> =10,7, 8,3, 2,6 Hz, 1 H) 7,84 (dd, <i>J</i> =5,1, 1,4 Hz, 1 H) 3,58 - 3,86 (m, 4 H) 2,85 (br, s, 4 H) 2,73-52 (m, 1 H) 1,22 - 1,31 (m, 2 H) 0,99 - 1,07 (m, 2 H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,5-difluór-piridin-2-il)-amina
705			461, 63		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,5-difluór-piridin-4-il)-amina
706			506, 53 (M+H)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 9,05 (s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 8,13 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (app d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 5,4; 1,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 6,23 (quint, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,51 (br s, troca, H), 3,91 (br s, 6H), 2,74-2,64 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,2,2-trifluór-1-fenil-etil)-amina
707			516 (M+H)		metilamida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico

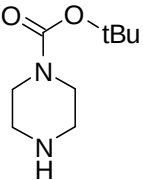
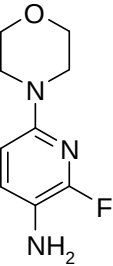
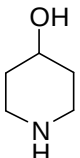
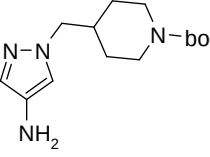
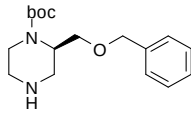
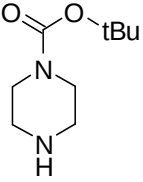
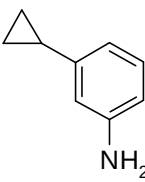
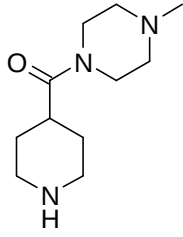
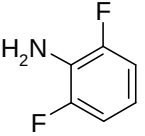
708			460 (M+H)		{4-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina
709			482 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,52 (1 H, br, s,), 9,06 (1 H, s), 8,76 - 9,04 (2 H, m), 8,31 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,19 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,72 (1 H, dd, J=5,5, 1,3 Hz), 7,65 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,21 (2 H, d, J=8,5 Hz), 3,78 - 3,99 (4 H, m), 3,52 (2 H, s), 3,33 (4 H, br, s,), 2,65 - 2,78 (1 H, m), 1,19 - 1,34 (2 H, m), 0,99 - 1,14 (2 H, m)	ácido {4-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-fenil}-acético
710			521,78	(CDCl3) 9,06 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 5,2; 1,3 Hz, 1H), 7,23 (app t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,0; 1,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,0; 2,0 Hz, 1H), 3,70 (br s, 4H), 3,28-3,24 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,69 br s, 6H), 1,26-1,18 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 2H)	[4-(5-ciclopropil-4-piperidin-1-il-pirido [3,4d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
711			480,59		3-{4-[5-ciclopropil-4-((3R,4S)-3,4-diidroxipiperidin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il-amino}-

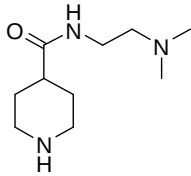
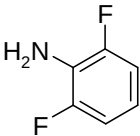
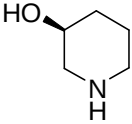
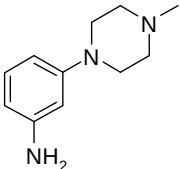
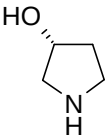
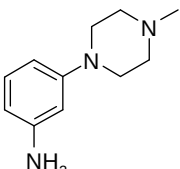
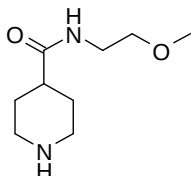
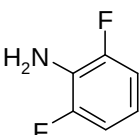
					benzonitrila
712			480 (M+H)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9,06 (1 H, s), 8,88 (2 H, br, s), 8,13 - 8,25 (2 H, m), 7,89 (1 H, br, s), 7,63 (1 H, br, s), 7,33 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,23 (1 H, t, J=7,5 Hz), 6,92 (1 H, t, J=7,3 Hz), 6,86 (1 H, d, J=8,3 Hz), 5,21 (1 H, br, s), 4,18 - 4,31 (3 H, m), 3,83 - 3,94 (4 H, m), 3,31 (4 H, br, s), 2,64 - 2,72 (1 H, m), 2,13 - 2,26 (1 H, m), 2,00 - 2,13 (1 H, m), 1,20 - 1,33 (2 H, m), 1,01 - 1,12 (2 H, m)	croman-4-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
713			502 (M+H)		N-(1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il)-acetamida
714			484, 25		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-fluor-4-isopropil-fenil)-amina
715			470		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-etil-2-fluor-fenil)-amina
716			484, 2		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2-fluor-

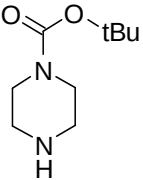
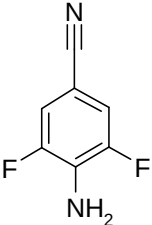
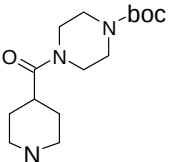
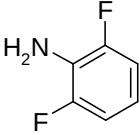
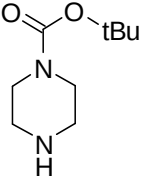
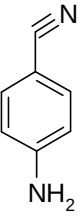
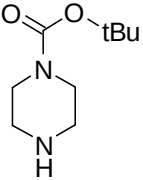
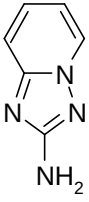
					5-isopropil-fenil)-amina
717			470, 2		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(4-etil-2-flúor-fenil)-amina
718			488 (M+H)	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8,92 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,08 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, dd), 7,34-7,24 (1H, m), 7,16 (2H, t), 3,91-3,52 (4H, m, br), 2,85 (2H, s), 2,50-2,45 (1H, m), 1,23-1,22 (2H, m), 1,08-0,98 (6H, m), 0,78 (2H, s, br),	{4- [5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil - piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il] -piridin-2-il}-(2,6-diflúor-fenil)-amina
719			470 (M+H)	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,32 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,08 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,76-7,73 (2H, m), 7,66 (1H, d), 7,11 (2H, t), 3,95-3,55 (4H, m), 2,87 (2H, m, br), 2,53 (1H, m), 1,24-1,22 (2H, m), 1,06-0,78 (9H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil - piperazin-1-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(4-flúor-fenil)-amina
720			537, 67		(R)-1- (5-ciclopropil-2-{2-[3- (4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol
721			537, 71		[(R)-1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)

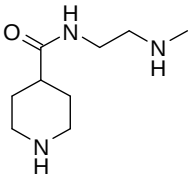
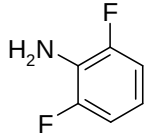
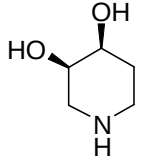
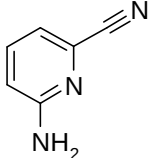
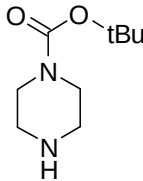
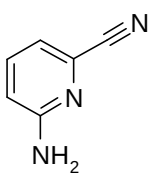
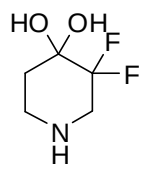
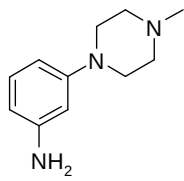
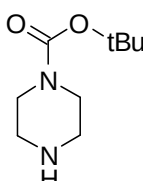
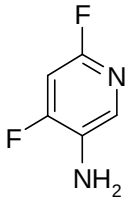
					-pirrolidin-3-il]-metanol
722			537, 7		[(S)-1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il) - pirrolidin-3-il]-metanol
723			530 (M+H)		etilamida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
724			501, 57 (MH)+		sal do ácido (6-Ciclopropil-2,4-difluór-piridin-3-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina bis-trifluór-acético
725			483, 61 (MH)+		sal do ácido (6-Ciclopropil-2-fluór-piridin-3-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina bis-trifluór-acético

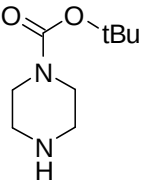
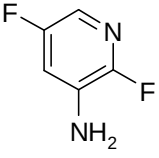
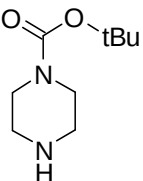
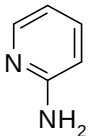
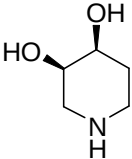
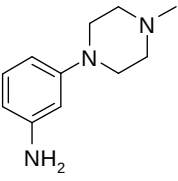
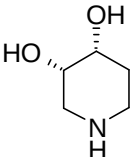
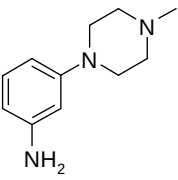
726			502 (M+H)		metilamida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico
727			523, 66 (M+H)+		(S)-1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ol
728			537, 73 (M+H)+		1-(3- {4-[5-ciclopropil-4-(4-metil -piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-fenil)-piperidin-4-ol
729			523, 70 (M+H)+		1-{5-ciclopropil-2-[2-(3-piperazin-1-il-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol
730			456 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,08 (4 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, J=6,5 Hz), 8,04 (1 H, br, s), 7,75 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J=6,5, 1,3 Hz), 7,49 (1 H, s), 5,06 (1 H, br, s), 3,6-3,9 (8 H, m), 3,32 (4 H, br, s), 2,62 - 2,68 (1 H, m), 1,55 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,21 - 1,31 (2	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- [1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amina

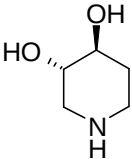
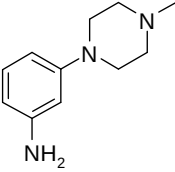
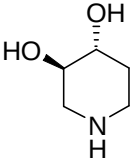
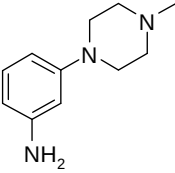
				H, m), 1,05 - 1,12 (2 H, m)	
731			528,63 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(2-flúor-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina
732			526		1-{5-ciclopropil-2-[2-(1-piperidin-4-il-metil-1H-pirazol-4-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol
733		--	487,15		4-((R)-3-benziloxi-metil-piperazin-1-il)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclo propil-pirido[3,4-d] pirimidina
734			464,2		(3-ciclopropil-fenil)- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
735			585 (M+H)		(1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-diflúor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

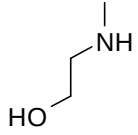
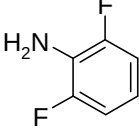
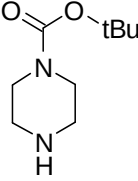
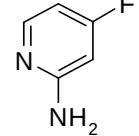
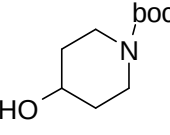
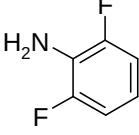
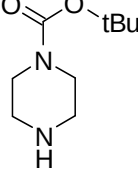
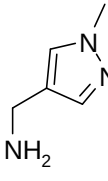
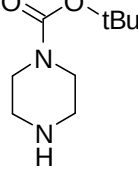
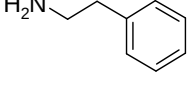
736			573 (M+H)		(2-dimetil aminoetil)-amida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2- (2,6-diflúor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
737			537, 72 (M+H)		(S)-1- (5-ciclopropil-2-{2-[3- (4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-3-ol
738			523, 68 (M+H)+		(R)-1- (5-ciclopropil-2-{2-[3- (4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ol
739			560 (M+H)		(2-metoxi-etil)-amida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-diflúor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

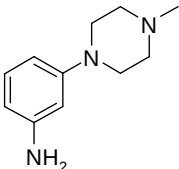
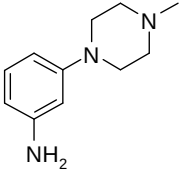
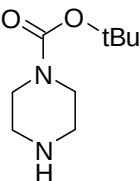
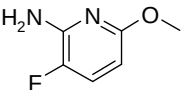
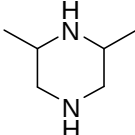
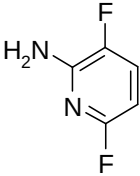
740			485 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,13 (1 H, s), 9,02 - 9,09 (1 H, m), 8,75 - 8,98 (2 H, m), 8,39 (1 H, br, s), 8,17 - 8,31 (2 H, m), 7,74 - 8,06 (2 H, m), 3,84 - 4,04 (4 H, m), 3,36 (4 H, br, s), 2,71 (1 H, br, s), 1,19 - 1,33 (2 H, m), 1,04 - 1,16 (2 H, m)	4- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-3,5-difluor-benzonitrila
741			571 (M+H)		(1- {5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il) -piperazin-1-il-metanona
742			467 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,72 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 8,78 - 9,03 (2 H, m), 8,41 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,69 - 7,89 (6 H, m), 7,14 (1 H, br, s), 3,94 (4 H, br, s), 3,34 (4 H, br, s), 2,64 - 2,77 (1 H, m), 1,20 - 1,32 (2 H, m), 1,01 - 1,13 (2 H, m)	4- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-benzamida
743			465,56 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a] piridin-2-il-amina

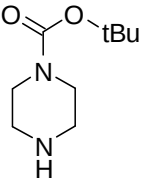
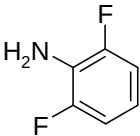
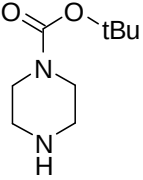
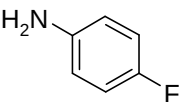
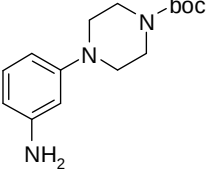
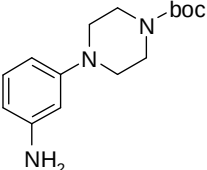
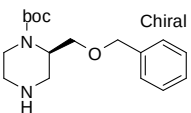
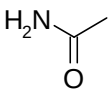
744			559 (M+H)		(2-metil-amino-etil)-amida do ácido 1-{5-ciclopropil-2-[2- (2,6-difluór-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
745			481, 53		6-{4- [5-ciclopropil-4-((cis) -3,4-diidroxipiperidin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il amino}-piridina-2-carbonitrila
746			450, 55 (M+H)+		6- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-piridina-2-carbonitrila
747			589, 70 (M+H)+		1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3,3-difluór-piperidina-4,4-diol
748			461, 51 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4,6-difluór-piridin-3-il)-amina

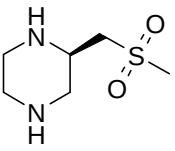
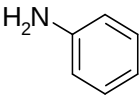
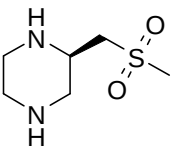
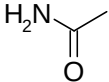
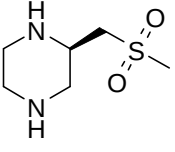
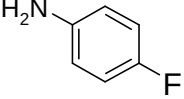
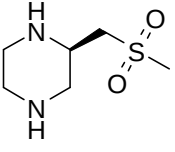
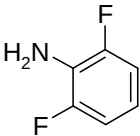
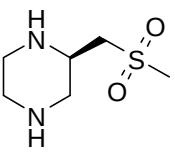
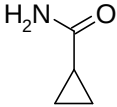
749			461,50 (MH) ⁺		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,5-difluor-piridin-3-il)-amina
750			425,54 (M+H) ⁺		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amina
751	 Ou enantio-mero		553,28	(CDCl ₃) 9,07 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,82 (br d, J = 7,08 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 3,95 (m, 5H), 3,55 (m, br s, 1H), 3,25 (br s, 5H), 2,60 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,7 br s (troca, H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (m, 2H)	(3R,4S ou 3R,4S)-1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-3,4-diol único enantiômero, não designado
752	 Ou enantio-mero		553,29	(CDCl ₃) 9,07 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,82 (br d, J = 7,08 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4; 1,9 Hz, 1H), 3,95 (m, 5H), 3,55 (m, br s, 1H), 3,25 (br s, 5H), 2,60 (m,	(3R,4S ou 3R,4S)-1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-3,4-diol único enantiômero, não designado

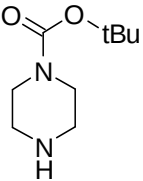
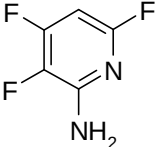
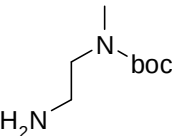
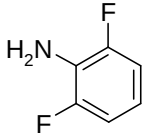
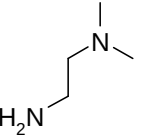
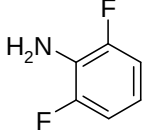
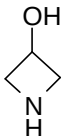
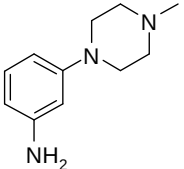
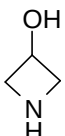
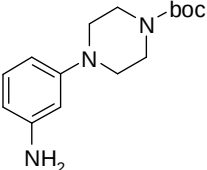
				5H), 2,34 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,7 br s (troca, H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (m, 2H)	
753	 Ou enantio- mero		553,3	(CDCl ₃) 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,2; 1,0 Hz, 1H), 7,34 (app t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0; 1,1 Hz, 1H), 7,11 (app t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,2; 1,8 Hz, 1H), 5,28-4,67 (m, 2H), 4,28-3,71 (m, 2H), 3,50 (br s, 1H), 3,15-3,11 (m, 4H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,18-1,73 (m, 2H), 1,44-1,11 (m, 3H), 1,10-0,90 (m, 2H)	(3S,4S ou 3R,4R)-1-(5-Ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-3,4-diol único enantiômero, não designado
754	 Ou enantio- mero		553,3	(CDCl ₃) 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,2; 1,0 Hz, 1H), 7,34 (app t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0; 1,1 Hz, 1H), 7,11 (app t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,2; 1,8 Hz, 1H), 5,28-4,67 (m, 2H), 4,28-3,71 (m, 2H), 3,50 (br s, 1H), 3,15-3,11 (m, 4H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,18-1,73 (m, 2H), 1,44-1,11 (m, 3H), 1,10-0,90 (m, 2H)	(3S,4S ou 3R,4R)-1-(5-Ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidina-3,4-diol único enantiômero, não designado

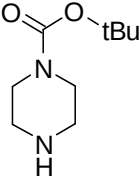
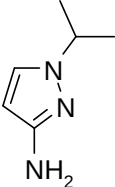
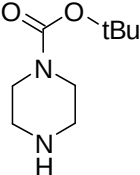
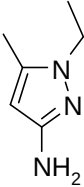
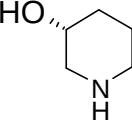
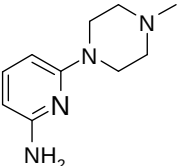
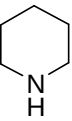
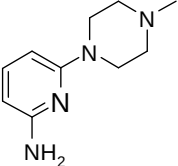
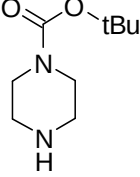
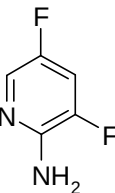
755			449 (M+H)		{4- [5-ciclopropil-4-(2-metil amino-etoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina
756			443 (M+H)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(4-flúor-piridin-2-il)-amina
757			475 (M+H)		{4- [5-ciclopropil-4-(piperidin-4-il-oxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina
758			442 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,08 (1 H, s), 8,78 - 9,01 (2 H, m), 8,22 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, J=6,3 Hz), 7,90 - 8,05 (1 H, m), 7,76 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,50 (1 H, s), 4,45 (2 H, br, s), 3,88 (4 H, br, s), 3,83 (3 H, s), 3,31 (4 H, br, s), 2,63 - 2,70 (1 H, m), 1,19 - 1,34 (2 H, m), 1,02 - 1,15 (2 H, m)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(1-metil-1H-pirazol-4-il-metil)-amina
759			Método 5, RT: 2,56 min, MI: 452 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 8,99 (1H, s), 8,17 (4H, m), 7,55 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,28 (4H, m), 7,20 (1H, m), 6,89 (1H, m), 3,75 (4H, s), 3,56 (6H, m), 2,88 (2H, m), 2,66 (1H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-fenetilamina

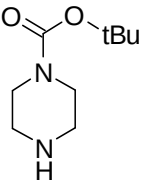
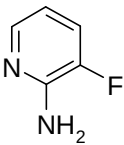
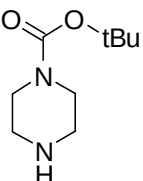
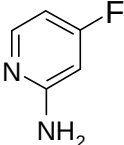
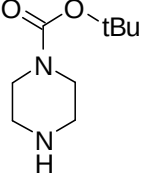
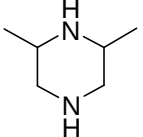
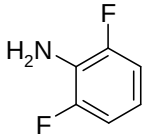
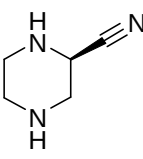
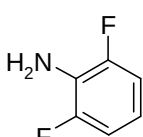
				1,25(2H, m), 1,03(2H, m),	
760			507,35 (M+H)		[4- (5-ciclopropil-4-pirrolidin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- [3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
761			493,39 (M+H)		[4- (4-azetidin-1-il-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
762			Método 5, RT: 3,12 min, MI: 473 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9,14 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,44 (1H, dd), 8,22 (1H, s), 7,96 (1H, dd), 7,62 (1H, m), 6,41 (1H, dd), 4,06 (3H, s), 3,97 (4H, t), 3,35 (4H, t), 2,68 (1H, m), 1,28 (2H, m), 1,03 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(3-flúor-6-metoxi-piridin-2-il)-amina
763			Método 5, RT: 3,03 min, MI: 489 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,72 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,64 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,88 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,73 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,78 (2H, m), 1,95 (1H, m), [Grande parte dos picos de cadeia lateral de piperazina tinham sinalização insuficiente e portanto não integrados]	{4-[5-Ciclopropil-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,6-difluor-piridin-2-il)-amina

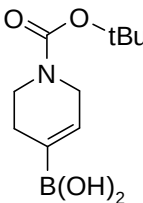
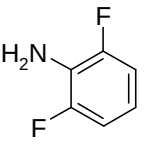
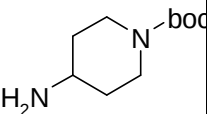
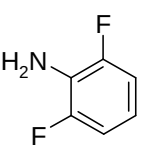
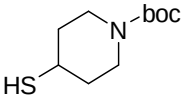
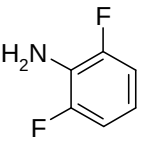
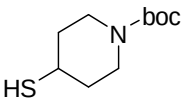
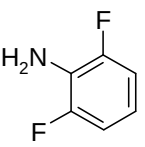
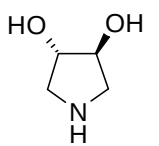
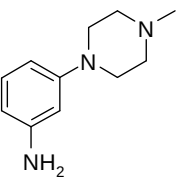
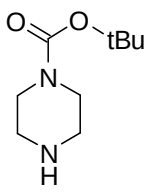
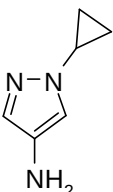
764			Método 5: RT: 4,20 min, MI: 478,39 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 8,93 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,26-7,23 (1H, m), 7,15 (2H, t), 4,09-4,08 (2H, m), 3,67 (4H, s, br), 2,80 (4H, s, br), 2,58-2,54 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,03-1,01 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-5-flúor-piridin-2-il]-(2,6-difluor-fenil)-amina
765			Método 5: RT: 4,58 min, MI: 460,40 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 9,31 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67 (2H, dd), 7,58 (1H, 7,11 (2H, t), 3,69 (4H, s, br), 2,88 (4H, s, br), 2,60-2,56 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,03-1,02 (2H, m),	[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-5-flúor-piridin-2-il] - (4-flúor-fenil)-amina
766			493,39 (M+H)		[4-(5-ciclopropil-4-pirrolidin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(3-piperazin-1-il-fenil)-amina
767			479,29 (M+H)		[4-(4-azetidin-1-il-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(3-piperazin-1-il-fenil)-amina
768			510,25		N- {4-[4-((R)-3-benziloxi metil - piperazin-1-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

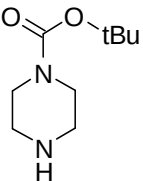
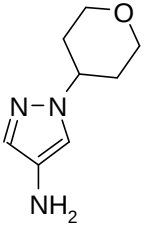
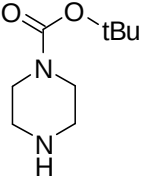
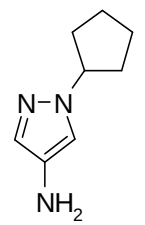
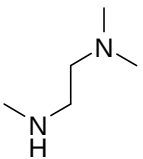
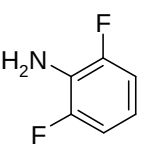
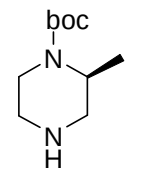
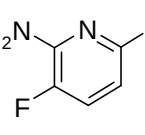
769			516		{4-[5-ciclopropil-4-((R)-3-metano sulfonil-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina
770			482		N-{4-[5-Ciclopropil-4-((R)-3-metano sulfonil-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-acetamida
771			534, 2		{4-[5-ciclopropil-4-((R)-3-metano sulfonil-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(4-flúor-fenil)-amina
772			552, 2		{4-[5-ciclopropil-4-((R)-3-metano sulfonil-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-diflúor-fenil)-amina
773			508, 2		{4-[5-ciclopropil-4-((R)-3-metano sulfonil-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amida do ácido ciclopropano-carboxílico

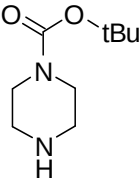
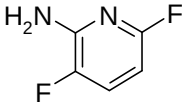
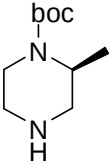
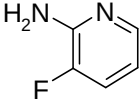
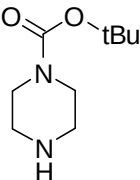
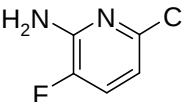
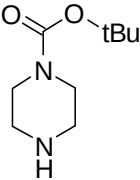
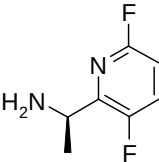
774			479 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,08 (s, 1 H) 8,96 - 9,02 (m, 1 H) 8,89 - 9,13 (m, 3 H) 8,43 - 8,53 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,00 (dd, <i>J</i> =5,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,01 (dt, <i>J</i> =9,3, 3,0 Hz, 1 H) 3,77 - 4,13 (m, 4 H) 3,28 - 3,41 (m, 4 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 1,20 - 1,33 (m, 2 H) 1,04 - 1,13 (m, 2 H)	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] - (3,4,6-trifluor-piridin-2-il)-amina
775			448 (M+H)		N-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il} -N'-metil-etano-1,2-diamina
776			462 (M+H)		N-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il} -N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina
777			509,26 (M+H)		1- (5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-azetidin-3-ol
778			495,29 (M+H)		1-{5-ciclopropil-2-[2-(3-piperazin-1-il-fenil amino)-piridin-4-il]-

					pirido [3,4-d] pirimidin-4-il} -azetidin-3-ol
779			456, 22 (M+H)		[4- (5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido [3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il] -(1- isopropil-1H- pirazol-3-il)- amina
780			456, 24 (M+H)		[4- (5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido [3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il] -(1-etil-5- metil-1H- pirazol-3-il)- amina
781			538, 36 (M+H)		(R)-1- (5- ciclopropil-2- {2-[6- (4- metil- piperazin-1- il)-piridin-2- il amino]- piridin-4-il}- pirido [3,4-d] pirimidin-4-il) -piperidin-3-ol
782			523, 66 (M+H)		[4- (5- ciclopropil-4- piperidin-1-il- pirido [3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il]- [6-(4- metil- piperazin-1-il) -piridin-2-il]- amina
783			475, 19 (MH)+		[4- (5- ciclobutil-4- piperazin-1-il- pirido [3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il] -(3,5- difluor- piridin-2-il)- amina

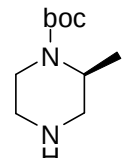
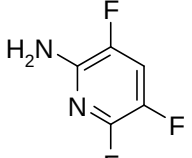
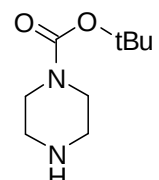
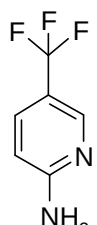
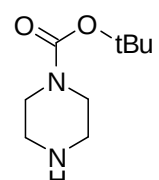
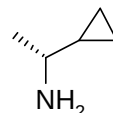
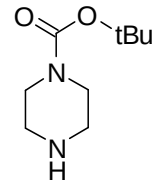
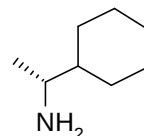
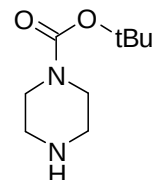
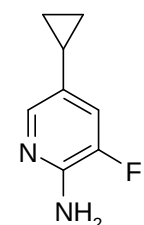
784			457,25 (MH) ⁺		[4- (5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(3-flúor-piridin-2-il)-amina
785			457,29 (M+H) ⁺		[4- (5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(4-flúor-piridin-2-il)-amina
786			593,28 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,09 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H) 8,79 - 8,96 (m, 3 H) 8,48 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 8,00 (dd, <i>J</i> =5,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,02 (dt, <i>J</i> =9,5, 3,0 Hz, 1 H) 4,17 - 4,32 (m, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 3,19 - 3,39 (m, 4 H) 1,86 - 2,44 (m, 6 H)	[4- (5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(3,4,6-triflúor-piridin-2-il)-amina
787			Método 5, RT: 3,09 min, MI: 488 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9,06 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,30 (1H, m), 7,19 (2H, t), 4,33 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,35 (2H, m), 2,87 (1H, m), 1,23 (7H, m), 1,15 (2H, m), 1,09 (2H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il] -piridin-2-il}-(2,6-diflúor-fenil)-amina
788			Método 5, RT: 4,07 min, MI: 485 [M+H]		(R)-4- {5-ciclopropil-2-[2-(2,6-diflúor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperazina-2-carbonitrila

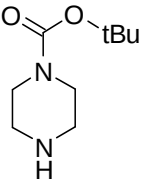
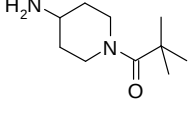
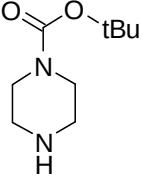
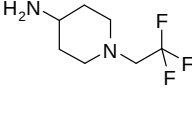
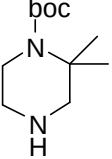
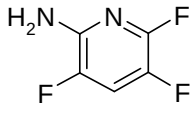
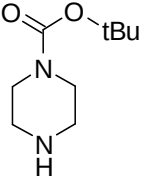
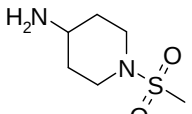
789			457 (M+H)		{4- [5-ciclopropil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina
790			474 (M+H)		{5-ciclopropil-2- [2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il-amina
791			491 (M+H)		{4- [5-ciclopropil-4-(piperidin-4-il- sulfanil)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina
792			491 (M+H)		{4- [5-ciclopropil-4-(piperidin-4-il sulfanil)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina
793			539, 5 (M+H)		(3S,4S)-1-(5-ciclopropil-2-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-pirrolidina-3,4-diol
794			454, 25		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(1-

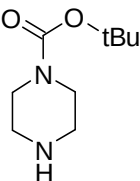
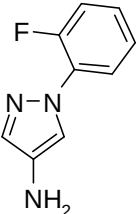
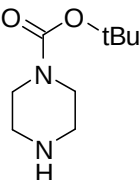
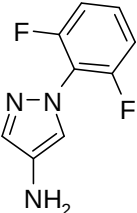
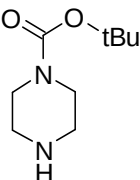
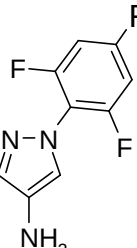
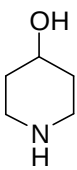
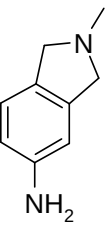
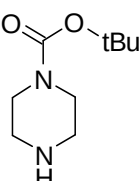
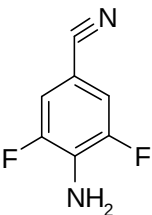
					ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-amina
795			498,25		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -[1-(tetraidropiran-4-il) -1H-pirazol-4-il]-amina
796			482,2		(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
797			476 (M+H)		N-{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina
798			Método : 5, RT: 2,78 min, MI: 489 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,70(1H, s), 9,17 (1H, s, br), 9,11 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,46 (1H, m), 7,98 (1H, m), 7,85 (1H, m), 6,71 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,16 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,09 (1H, m), 1,91 (1H, m),	{4- [5-ciclobutil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il) pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,6-difluor-piridin-2-il)-amina

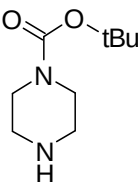
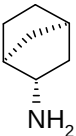
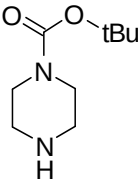
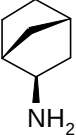
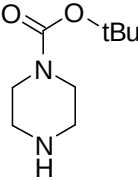
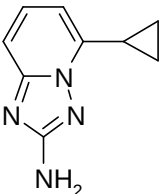
799			Método 5, RT: 2,72 min, MI: 475 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,70(1H, s), 9,14 (1H, s, br), 9,02 (1H, s), 8,80 (1H, d), 8,46 (1H, m), 7,97 (1H, m), 7,86 (1H, m), 6,71 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,86 (4H, m), 3,58 (4H, m), 2,80 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,08 (1H, m), 1,93 (1H, m),	[4- (5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- (3,6-difluór-piridin-2-il)-amina
800			Método 5: RT: 1,62 min, MI: 457 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,10 (2H, s), 8,88 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,24 (1H, s), 8,16 (1H, dd), 7,92 (1H, m), 7,27 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,51 (5H, m), 2,54 (1H, m), 1,29 (3H, m), 1,25 (2H, m), 1,09 (2H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il] -piridin-2-il}-(3-flúor-piridin-2-il)-amina
801			Método 5, RT: 2,59 min, MI: 477 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,76 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,74 (1H, m), 7,11 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,34 (4H, s), 2,70 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,09 (2H, m),	(6-cloro-3 -flúor-piridin-2-il)- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
802		Chiral 	Método 5, RT: 2,57 min, MI: 489,49 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 8,93 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,92-7,84 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,39 (1H, d), , 7,33 (1H, d), 7,12-7,07 (1H, m), 5,42 (1H, t, br), 3,83-3,57 (4H, m, br), 3,16 (1H, s, br), 2,84 (4H, s, br), 2,61 (1H, m, br), 1,45 (3H, d), 1,25-1,22 (2H, m), 1,03-1,01 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- [(R)-1-(3,6-difluór-piridin-2-il)-etil]-amina

803			490 (M+H)		N-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-N',N'-dimetil-butano-1,4-diamina
804			535, 50 (M+H)		[4- (4-azepan-1-il-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
805			458, 36 (M+H)		1-{5-ciclopropil-2-[2-(6-flúor-piridin-2-il amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol
806			458, 20 (M+H)		(R)-1- {5-ciclopropil-2-[2-(6-flúor-piridin-2-il amino) -piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-3-ol
807			Método 5, RT: 2,88 min, MI: 493 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,74 (1H, s), 9,13 (1H, s br), 8,80 (2H, dd), 8,42 (1H, d), 8,26 (1H, m), 7,94 (1H, d), 4,23 (1H, m), 3,84 (4H, m), 3,25 (4H, m), 2,38 (2H, m), 2,21(2H, m), 2,10 (1H, m), 1,89 (1H, m),	[4- (5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(3,5,6-trifluór-piridin-2-il)-amina

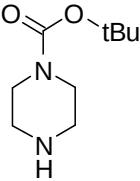
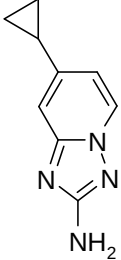
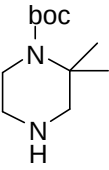
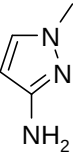
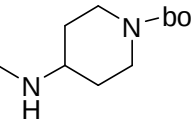
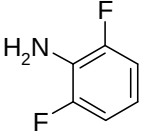
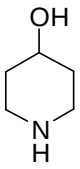
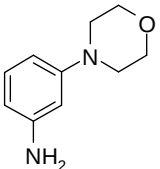
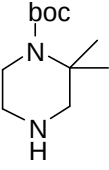
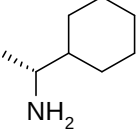
808			Método 5, RT: 2,90 min, MI: 506 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,76 (1H, s), 9,17 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,44 (1H, m), 8,28 (1H, m), 7,95 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,16 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,07 (1H, m), 1,89 (1H, m),	{4- [5-ciclobutil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il} -(3,5,6-trifluor-piridin-2-il)amina
809			507,19 (MH)+		[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-trifluor metil-piridin-2-il)-amina
810			416,26 (M+H)		((R) -1-ciclopropil-etil)-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
811			458,29 (M+H)		((R) -1-ciclo-hexil-etil)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
812			483,21 (MH)+		(5-ciclopropil-3-fluor-piridin-2-il)-[4-(5-ciclo propil-4 -piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

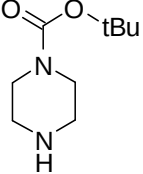
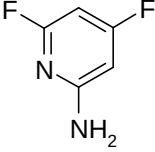
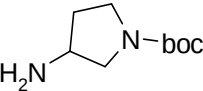
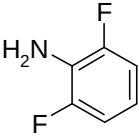
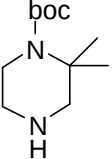
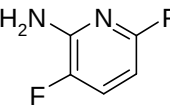
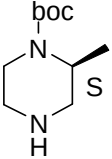
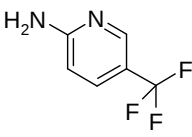
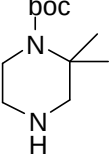
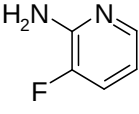
813			Método 5, RT: 2,60 min, MI: 515,51 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9,07 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,57 (1H, dd), 4,22-4,19 (2H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 3,97 (4H, t, br), 3,35 (4H, t, br), 3,15-3,08 (2H, m), 2,70-2,66 (1H, m), 2,05-2,03 (2H, m), 1,52-1,42 (2H, m), 1,29-1,27 (2H, m), 1,26 (9H, s), 1,05-1,03 (2H, m),	1-{4- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona
814			Método 5, RT: 2,43 min, MI: 513,41 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9,07 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 3,97 (4H, t, br), 3,86-3,81 (1H, m), 3,34 (4H, t, br), 3,20 (2H, q), 3,01-2,98 (2H, m), 2,70-2,67 (1H, m), 2,61 (2H, t), 2,00-1,97 (2H, m), 1,66-1,57 (2H, m), 1,30-1,25 (2H, m), 1,05-1,03 (2H, m),	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- [1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-il]-amina
815			Método 5, RT: 3,71 min, MI: 507,41 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9,07 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,12 (1H, q), 7,98 (1H, dd), 4,02 (2H, t, br), 3,95 (2H, s), 3,38 (2H, t), 2,56-2,54 (1H, m), 1,31 (6H, s), 1,30-1,27 (2H, m), 1,02 (2H, dd),	{4- [5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il} -(3,5,6-trifluór-piridin-2-il)amina
816			Método 5, RT: 2,06 min, MI: 509,44 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9,07 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,57 (1H, dd), 3,97 (4H, t, br), 3,65-3,60 (2H, m), 3,35 (4H, t, br), 3,04-2,97 (2H, m), 2,90 (3H,	[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- (1-metano sulfonil-piperidin-4-il)-amina

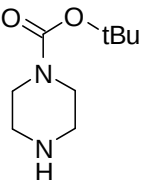
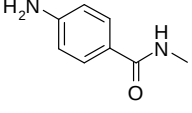
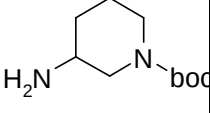
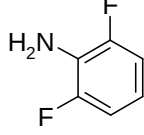
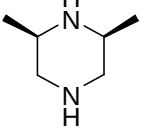
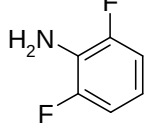
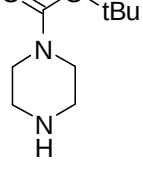
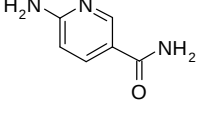
				s), 2,71-2,65 (1H, m), 2,12-2,07 (2H, m), 1,68-1,59 (2H, m), 1,29-1,26 (2H, m), 1,05-1,03 (2H, m),	
817			508,05		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -[1-(2-flúor-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amina
818			526,2		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -[1-(2,6-diflúor-fenil)-1H-pirazol-4-il] -amina
820			544,2		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]- [1-(2,4,6-triflúor-fenil)-1H-pirazol-4-il]- amina
821			494,25 (M+H)		1-{5-ciclopropil-2-[2-(2-metil-2,3-diidro-1H-isoindol-5-il amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-4-ol
822			486 (M+H-NH ₃)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,10 (1 H, s), 8,93 (3 H, d, J=7,8 Hz), 8,45 - 8,51 (1 H, m), 8,22 (1 H, s), 8,03 (1 H, dd, J=7,7, 1,9 Hz), 7,97 (1 H, ddd, J=10,6, 8,8,	4- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-3,5-diflúor-benzamida

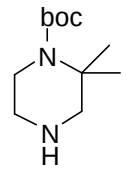
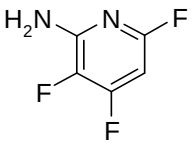
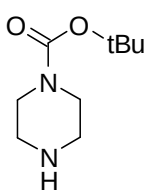
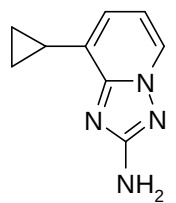
				2,9 Hz), 7,86 (1 H, dt, J=8,5, 1,5 Hz), 4,00 (4 H, br, s,), 3,40 (4 H, br, s,), 2,65 - 2,78 (1 H, m), 1,26 - 1,36 (2 H, m), 1,07 - 1,16 (2 H, m)	
823			442 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,10 (1 H, s), 8,97 (2 H, br, s,), 8,25 (1 H, s), 8,08 (2 H, d, J=6,3 Hz), 7,70 (1 H, d, J=5,8 Hz), 4,19 - 4,47 (4 H, m), 3,66 (2 H, br, s,), 3,34 (4 H, br, s,), 2,65 - 2,76 (1 H, m), 2,32 - 2,39 (2 H, m), 1,85 - 1,96 (1 H, m), 1,43 - 1,69 (4 H, m), 1,05 - 1,41 (8 H, m)	(1S,2S,4R) biciclo [2,2,1]hept-2-il- [4-(5-ciclopropil -4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
824			442 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,09 (1 H, s), 8,82 - 9,05 (2 H, m), 8,24 (1 H, s), 8,08 (2 H, d, J=6,8 Hz), 7,63 - 7,74 (1 H, m), 4,02 - 4,30 (4 H, m), 3,63 - 3,67 (2 H, m), 3,34 (4 H, br, s,), 2,66 - 2,71 (1 H, m), 2,26 - 2,41 (2 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,54 (4 H, br, s,), 1,06 - 1,42 (8 H, m)	(1R,2R,4S) - biciclo [2,2,1] hept-2-il- [4-(5-ciclo propil -4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
825			505, 24 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-ciclo propil- [1,2,4]triazol [1,5-a] piridin-2-il)-amina

826			463 (M+H)		{4- [5-ciclopropil-4-(2-dimetil amino-etoxi)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il} -(2,6-difluór-fenil)-amina
827			493, 19 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-trifluór metil-piridin-2-il)-amina
828			Método 5, RT: 2,69 min, MI: 507 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9,08 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,43(1H, dd), 8,23(1H, s), 8,12 (1H, m), 7,97 (1H, m), 4,39 (2H, m), 3,23 (2H, m), 2,67 (1H, m), 1,34 (6H, m), 1,26 (2H, m), 1,15 (2H, m), 1,06 (2H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-((3R,5S) -3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il} -(3,5,6-trifluór-piridin-2-il)-amina
829			Método 5, RT: 3,32 min, MI: 486,42 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9,05 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,32-7,27 (2H, m), 7,14 (2H, t), 4,04 (2H, t), 3,96 (2H, s), 3,67-3,60 (1H, m), 3,42 (2H, t), 2,64-2,60 (1H, m), 1,28-1,24 (2H, m), 1,03-1,00 (4H, m), 0,82 (2H, t),	{4- [5-ciclopropil-4-(4,7-diaza-espiro[2,5] oct-7-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluór-fenil)-amina
830			Método 5, RT: 2,66 min, MI: 493 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9,81 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,28 (1H, m), 8,20 (1H, s), 7,97 (1H, m), 4,25 (2H, m), 2,54 (1H, m), 1,23 (3H, m), 1,16 (2H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-((S)-3-metil -piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il} -(3,5,6-trifluór -

				1,09 (3H, m), (prótons alifáticos de piperazina no pico de água em 3,33 ppm, portanto não integrados)	piridin-2-il)- amina
831			505, 27 (MH) ⁺		[4- (5- ciclopropil-4- piperazin-1-il- pirido [3,4-d] pirimidin-2- il]- piridin-2- il]- (7- ciclopropil- [1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-2-il)- amina
832			456, 27 (M+H)		{4- [5- ciclopropil-4- (3,3-dimetil - piperazin-1- il)-pirido [3,4- d]pirimidin-2- il]-piridin-2- il}-(1-metil- 1H-pirazol-3- il)-amina
833			488 (M+H)		{5-ciclopropil- 2- [2-(2,6- difluór-fenil amino)-piridin- 4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4- il}-metil- piperidin-4-il- amina
834			524, 26		1-{5- ciclopropil-2- [2-(3-morfolin- 4-il-fenil amino)-piridin- 4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il} -piperidin-4-ol
835			486, 33		((R) -1-ciclo- hexil-etil)-{4- [5-ciclopropil- 4-(3,3-dimetil- piperazin-1- il)-pirido[3,4- d] pirimidin-2-

					il]-piridin-2-il}-amina
836			461, 18 (MH) ⁺		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4,6-difluor-piridin-2-il)-amina
837			460 (M+H)		{5-Ciclopropil-2- [2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il-amina
838			Método 5, RT: 3,52 min, MI: 489,41 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 8,97 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 7,81-7,75 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 3,81 (2H, s, br), 3,68 (2H, s), 2,95 (2H, s), 1,25 (2H, dd), 0,99-0,96 (8H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil - piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,6-difluor-piridin-2-il)-amina
839			Método 5, RT: 2,39 min, MI: 507 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 10,91 (1H, s), 9,09 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,09 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 7,92 (1H, m), 4,34 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,42 (4H, m), 3,06 (1H, m), 1,30 (5H, m), 1,08 (2H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-((S)-3-metil - piperazin-1-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(5-trifluor metil-piridin-2-il)-amina
840			Método 5: RT: 2,50 min, MI: 471,42 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 8,97 (2H, s), 8,64 (1H, s, br), 8,39 (1H, dd), 8,15 (1H, dd), 8,13 (1H, s), 7,89 (1H, dd), 7,65-7,60 (1H, m), 7,07-7,02	{4- [5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil - piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3-fluor-

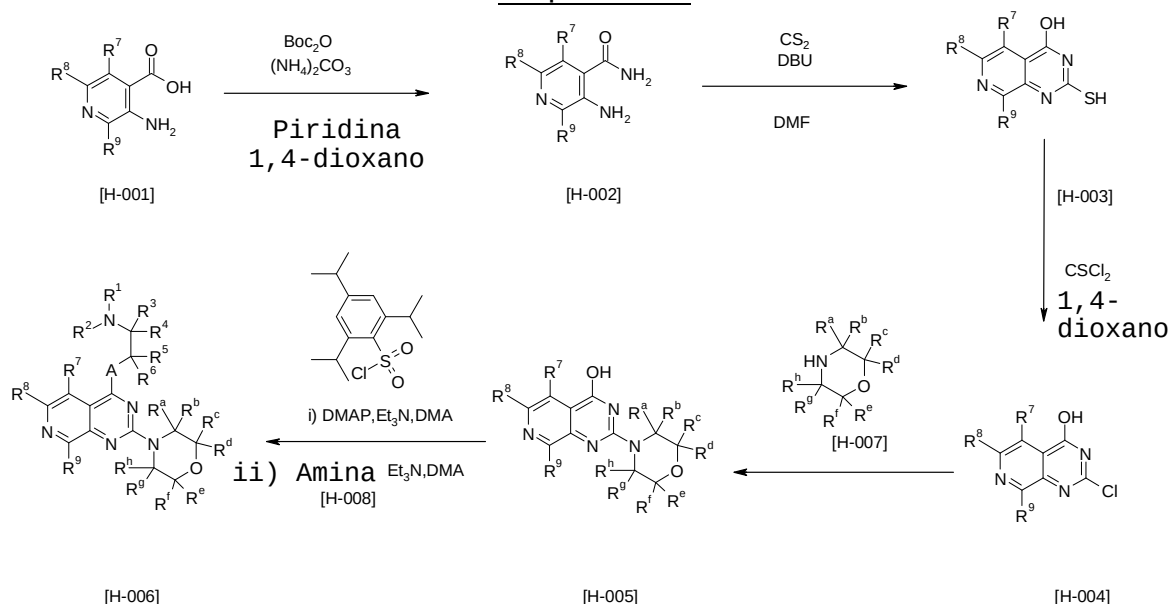
				(1H, m), 3,79 (2H, t, br), 3,67 (2H, s), 2,95 (2H, s), 1,25 (2H, dd), 0,99-0,96 (8H, m),	piridin-2-il)-amina
841			Método 5, RT: 3,13 min, MI: 481,47 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9,08 (1H, s), 8,40 (1H, dd), 8,23 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,85 (1H, s, br), 7,79-7,78 (5H, m), 3,99-3,97 (4H, m), 3,37-3,35 (4H, m), 2,82 (3H, s), 2,72-2,68 (1H, m), 1,29-1,27 (2H, m), 1,06-1,04 (2H, m),	-[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il amino]-N-metil-benzamida
842			474 (M+H)		{5-ciclopropil-2- [2-(2,6-difluor-fenil amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-3-il-amina
843			Método 5, RT: 2,36 min, MI: 488 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9,06 (1H, s), 8,22 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,29 (1H, m), 7,13 (2H, t), 4,30 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,21 (2H, m), 2,66 (1H, m), 1,33 (6H, d), 1,93 (2H, m), 1,04 (2H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-((3R,5S) -3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}- (2,6-difluor-fenil)-amina
844				¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,09 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,29 (1H, dd), 8,21 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,54 (1H, s), 3,96 (4H, s, br), 3,34 (4H, s), 2,72-2,67 (1H, m), 1,27-1,24 (2H, m), 1,09-1,08 (2H, m),	6- [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-nicotinamida

845			Método 5, RT: 3,87 min, MI: 507,41 [M+H]	1H NMR (500MH, DMSO) 10,07 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 3,91 (4H, s, br), 3,35 (2H, s, br), 2,55 (2H, s, br), 1,32-1,02 (13H, m),	{4- [5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil - piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il} -(3,4,6-trifluór-piridin-2-il)amina
846			505,25 (MH)+		[4- (5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il)-piridin-2-il] -(8-ciclopropil-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-2-il)-amina

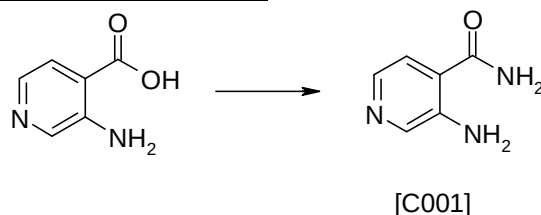
Síntese geral de derivados substituídos de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de fórmula geral [H-006] Esquema C1

[01247] Prepararam-se derivados de amino-isonicotinamida de fórmula geral [H-002] por reação de um derivado substituído de amino-isonicotinamida de fórmula geral [H-001] com dicarbonato de diterciobutila e carbonato de amônio num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com a base piridina. Preparam-se derivados substituídos de 2-mercapto-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona de fórmula geral [H-003] por ciclização de derivados de amino-isonicotinamida de fórmula geral [H-002] com dissulfeto de carbono num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma base impedida tal como DBU. Prepararam-se derivados de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula [H-004] por reação de derivados substituídos de 2-mercapto-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona de formula geral [H-003] com tiofosgênio num solvente aprótico polar tal como 1,4-dioxano. Prepararam-se derivados de 2-

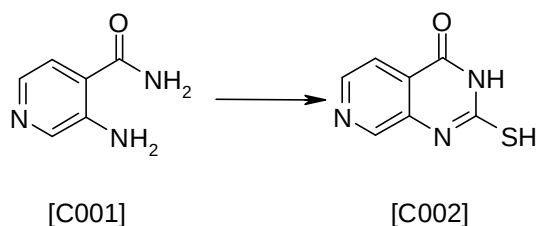
morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-ol de formula geral [H-005] pela reação de um derivado de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de formula geral [H-004] com um derivado não substituído de morfolina de formula geral [H-007] num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP em alta temperatura por aquecimento térmico ou usando um reator de micro-ondas. Prepararam-se derivados de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de formula geral [H-006] pela reação de derivados de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-ol de formula geral [H-005] cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP. Depois, o 2-morfol-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído - (2,4,6-triisopropil-benzenessulfônico intermediário reagiu com derivado de amino primário ou secundário de formula geral [H-008], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento da reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou por purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por HPLC preparativo em fase reversa.

Esquema C1

Síntese de 4-((S)-3-benzil-piperazin-1-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [1000]

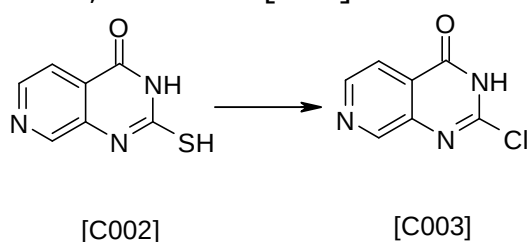
**3-amino-isonicotinamida [C001]**

[01248] Uma pasta semifluida de ácido 3-amino-isonicotínico (1,00 g, 7,24 mmol) e CDI (1,76 g, 10,85 mmol) em DMF (15 mL) foi aquecida a 40°C por 0,5 h, e depois resfriada. Adicionou-se amônia aquosa concentrada (50 mL) e a mistura foi agitada por 15 min e depois extraída com acetato de etila. A remoção do solvente de um sólido que foi dissolvido em EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, secada com MgSO₄, filtrada e depois concentrada em pressão reduzida para dar o composto título [C001] (780 mg, 79%). Método de LCMS: 5, RT: 0,54 min, MI 138 [M+H].



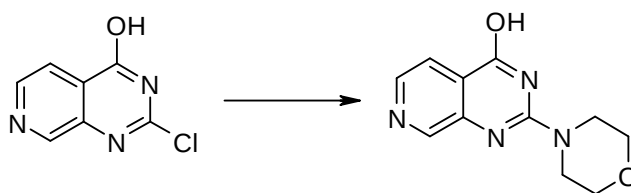
Cloridrato de 2-mercapto-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [C002]

[01249] Dissolveu-se 3-amino-isonicotinamida [C001] (5 g, 36,46 mmol) em DMF (40 mL). Adicionou-se dissulfeto de carbono (11 mL, 183 mmol) e DBU (10,9 mL, 73 mmol) e se aqueceu a reação a 60°C por 2 horas. Adicionou-se HCl 2M (40 mL) e o precipitado foi coletado, lavado com água e secado a vácuo, para produzir o composto título [C002] como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. Método de LCMS: 5, RT: 1,55 min, MI 180 [M+H].



Cloridrato de 2-cloro-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [C003]

[01250] Numa mistura de 2-mercapto-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C002] (5,45 g, 30,41 mmol) em dioxina (100 mL) adicionou-se, gota a gota, tiofosfênio (3,5 mL, 45.6 mmol) e se aqueceu a mistura a 100°C por 3h. Resfriou-se a mistura até temperatura ambiente e o sólido resultante foi diluído com Et₂O (100 mL) e se coletou o precipitado por filtração e o sólido foi lavado com Et₂O para produzir o composto título que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 2,61 min, MI 182 [M+H].

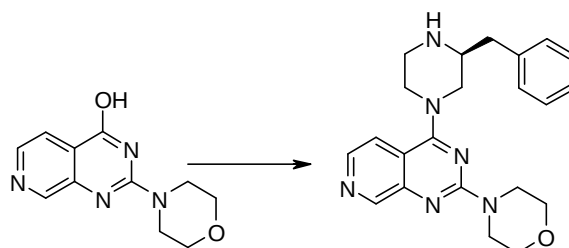


[C003]

[C004]

2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C004]

[01251] Uma solução de cloridrato de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (300 mg, 1,38 mmol) e morfolina (0,22 mL, 2,48 mmol) em DMA (4 mL) foi colocada num frasco e aquecida por micro-ondas a 150°C por 20 min. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e o sólido resultante foi lavado com éter e coletado para dar o composto título [C004] que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 2,20 min, MI 232 [M+H].



[C004]

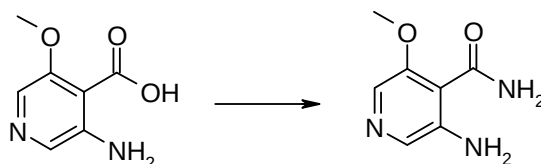
[1000]

4-((S)-3-benzil-piperazin-1-il)-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [1000]

[01252] Numa solução de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C004] (100 mg, 0,43 mmol) em DMA (3 mL) adicionou-se, sucessivamente cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (143 mg, 0,47 mmol), NEt₃ (0,12 mL, 0,86 mmol) e DMAP (10 mg). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 1 h e se adicionou (S)-1-Boc-2-benzil-piperazina (154 mg, 0,56 mmol). Agitou-se a reação de um dia para outro

e se removeu o solvente em pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com CH_2Cl_2 contendo 0-10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e se removeu o solvente por evaporação rotatória. Dissolveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 (2 mL) e se adicionou TFA (0,5 mL). A solução foi agitada por 3 h e depois carregada num cartucho SCX-2, lavando com MeOH (6 mL) e eluindo com amônia 2M em MeOH. Removeu-se o solvente da fração de amônia para dar o composto título [1000]. Método de LCMS: 5, RT: 2,33 min, MI 391 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, CDCl_3): 8,88 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,35 – 7,21 (7H, m), 4,31 – 4,21 (2H, m), 3,78 – 3,71 (8H, m), 3,39 – 3,30 (1H, m), 3,18 – 3,08 (2H, m), 2,98 – 2,90 (2H, m), 2,76 (2H, d).

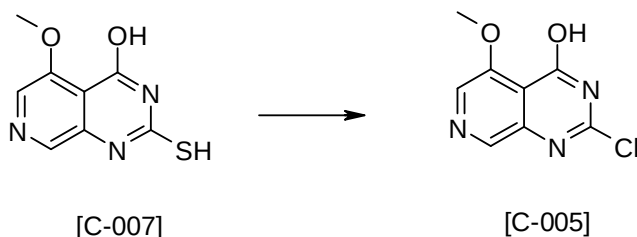
Síntese de cloridrato de 2-cloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C-005]



[C-006]

3-amino-5-metoxi-isonicotinamida [C-006]

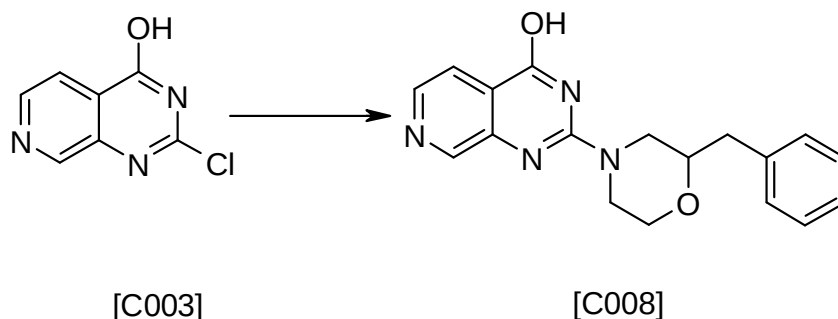
[01253] Em temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio preparou-se uma suspensão agitada de ácido 3-amino-5-metoxi-isonicotínico (1,00 g, 5,947 mmol) em dioxano anidro (10 mL). Adicionou-se piridina (0,53 mL, 6,542 mmol) seguido por dicarbonato de dterciobutila (1,43 g, 6,542 mmol) e carbonato de amônio (1,26 g, 13,083 mmol). A mistura reagente foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas, depois diluída com éter dietílico (50 mL) e se agitou a suspensão em temperatura ambiente por 18 horas. Filtrou-se a suspensão e o sólido foi lavado com éter dietílico (50 mL),



Cloridrato de 2-cloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
[C-005]

[01255] Preparou-se, em nitrogênio, uma suspensão de cloridrato de 2-mercapto-5-metoxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [C-007] (1,145 g, 4,660 mmol) em dioxano anidro. Adicionou-se, gota a gota, tiofosfênio (0,54 mL, 6,990 mmol) e depois se aqueceu a 95°C por 4 horas. Adicionou-se mais uma porção de tiofosfênio (0,09 mL, 1,165 mmol) e o aquecimento continuou por mais 1,5 horas antes de agitar em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente foi diluída com éter dietílico e o precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e secado a vácuo para dar o composto título [C-003] (1,16 g, 100%) como um sólido amarelo claro. Método de LCMS: 5, RT: 2,71 min, MI 212 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,53 (1H, s), 8,40 (1H, s), 3,98 (3H, s).

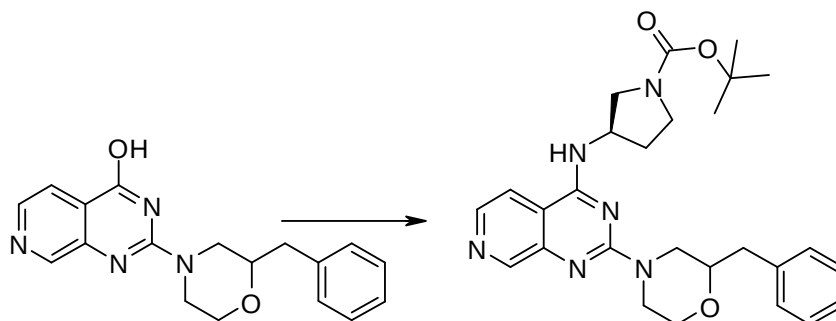
Síntese de [2-(2-benzil-morfolin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina [1001]



2-(2-benzil-morfolin-4-yl)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C008]

[01256] Seguindo o procedimento descrito o Esquema C1, reagiu-se cloridrato de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(100 mg, 0,459 mmol) com 2-benzil-morfolina (146 mg, 0,825 mmol) para dar o composto título [C008] (114 mg, 64%) após a cromatografia de coluna em sílica, eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-10% de MeOH. Método de LCMS: 5, RT: 2,37 min, MI 323,24 [M+H].

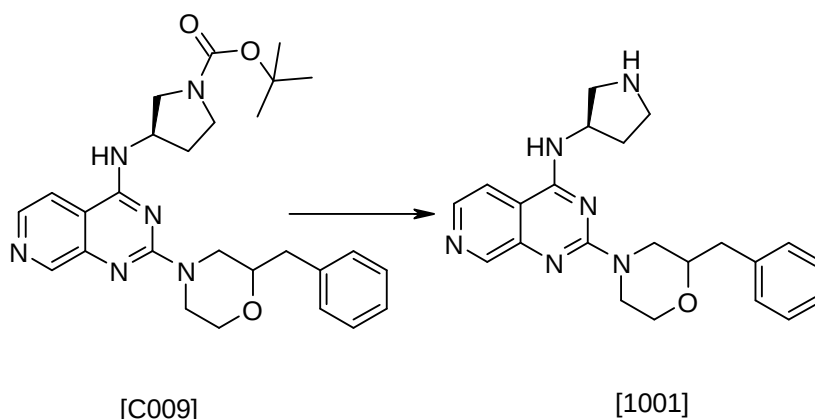


[C008]

[C009]

Terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-benzil-morfolin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico
[C009]

[01257] Numa solução agitada de 2-(2-benzil-morfolin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C008] (70 mg, 0,21 mmol), NEt₃ (90 mL, 0,63 mmol) e DMAP (3 mg, 0,02 mmol) em DMA (1 mL) adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (77 mg, 0,25 mmol). Após 4 h adicionou-se (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (43 mL, 0,25 mmol) e se agitou em temperatura ambiente de um dia para outro. Dividiu-se a reagente entre CH₂Cl₂ e H₂O e a fase orgânica foi separada e evaporada. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em sílica, eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-5% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar o composto título [C009] (43 mg, 33%) como um sólido cor de marfim. Método de LCMS: 5, RT: 3,59 min, MI 491,33 [M+H].



[2-(2-benzil-morfolin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina [1001]

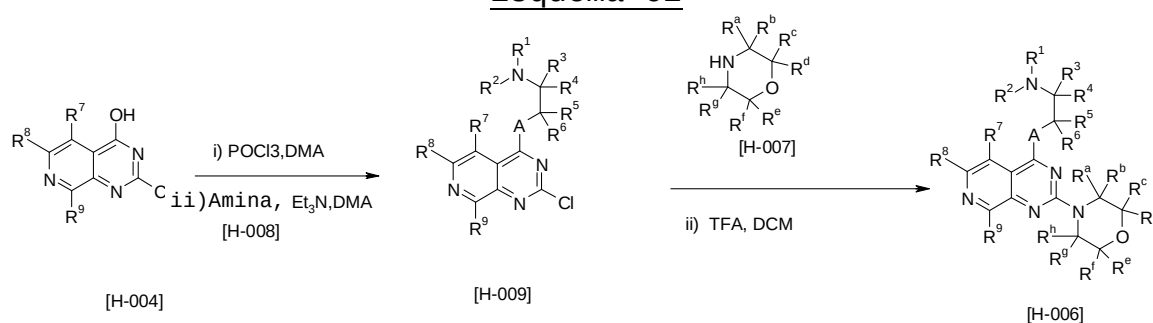
[01258] Agitou-se terciobutil éster do ácido (R)-3-[2-(2-benzil-morfolin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-amino]-pirrolidina-1-carboxílico [C009] (34 mg, 0,069 mmol) em HCl 4N em dioxano (2 mL) por 1 h. A mistura reagente foi diluída com MeOH e carregada num cartucho SCX, lavando com MeOH e eluindo com amônia em metanol. A fase de amônia foi evaporada para dar o composto título [1001] (21 mg, 78%). Método de LCMS: 5, RT: 1,97 min, MI 391,21 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$) 8,66 (1H, s), 8,14 (1H, dd), 7,83 (1H, ddd), 7,35-7,22 (5H, m), 4,66-4,59 (2H, m), 4,50-4,48 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 3,71-3,55 (2H, m), 3,44-3,41 (1H, m), 3,16-3,07 (2H, m), 2,99-2,91 (1H, m), 2,85-2,74 (3H, m), 2,34-2,13 (3H, m).

Síntese geral de derivados substituídos de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de formula geral [H-006] Esquema C2

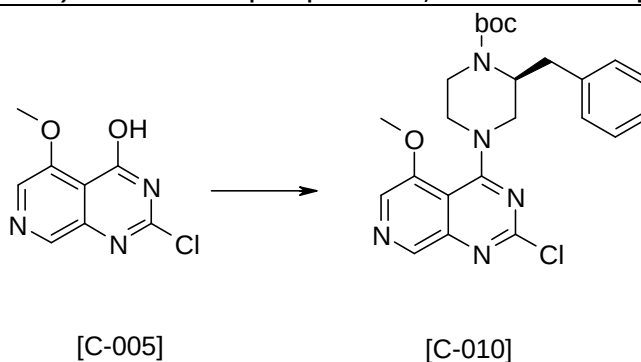
[01259] Prepararam-se derivados de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ila de formula geral [H-009] pela reação de um derivado de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de formula geral [H-004] com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo e depois reagiu com um derivado de amino primário ou secundário de formula geral [H-008] num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença

de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o derivado de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de formula geral [H-009] reagiu com um derivado de morfolina substituído de formula geral [H-007] num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP em temperatura elevada por aquecimento térmico ou por uso de um reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e se purificou por HPLC preparativo em fase reversa.

Esquema C2

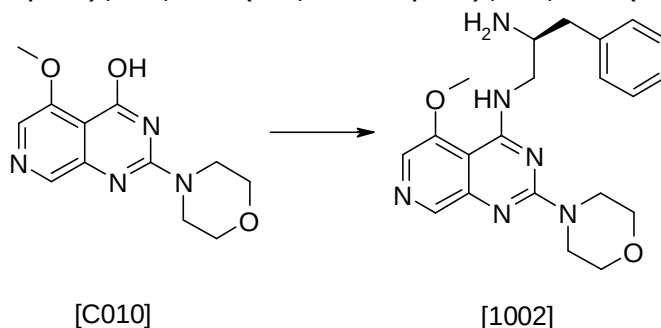


Síntese de (S)-N¹-(5-metoxi-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina [1002]



Terciobutil éster do ácido (S)-2-benzil-4-(2-cloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [C010]

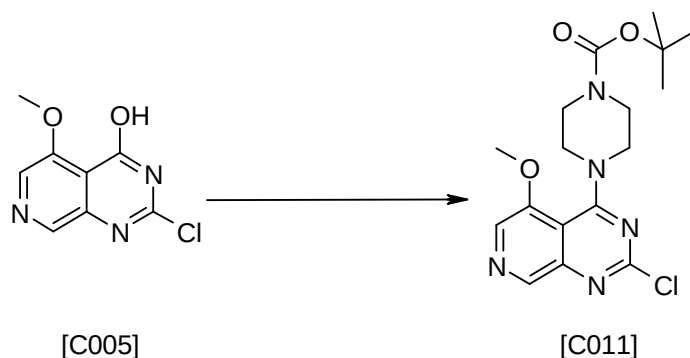
[01260] Preparou-se, em nitrogênio, uma solução de 2-cloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C005] (1,04 g, 4,911 mmol) em DCE (50 mL). Adicionou-se DIPEA (1,72 mL, 9,822 mmol) e POCl₃ (0,46 mL, 4,911 mmol) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente por 2 horas. Evaporou-se a mistura reagente em pressão reduzida e se usou diretamente o resíduo na etapa seguinte. Preparou-se, em nitrogênio, uma solução de 2,4-cicloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina (280 mg de resíduo bruto, 1,228 mmol supondo conversão completa) em DCM (15 mL). Adicionou-se trietilamina (0,34 mL, 2,456 mmol) seguido por terciobutil éster do ácido (S)-2-benzil-piperazina-1-carboxílico (170 mg, 0,614 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Evaporou-se a mistura reagente em pressão reduzida e se purificou o resíduo por cromatografia em sílica, eluindo com DCM contendo 0-10% de MeOH para produzir o composto título [C-010] (110 mg, 19%). Método de LCMS: 5, RT: 2,55 min, MI 263 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,69 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,39 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,10 (3H, s), 3,63 (4H, s amplo), 3,54 (4H, s amplo), 1,47 (9H, s).



(S)-N¹-(5-metoxi-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina [1002]

[01261] Preparou-se uma solução de terciobutil éster do ácido (S)-2-benzil-4-(2-cloro-5-metoxi-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [C010] (100 mg, 0,213 mmol) em DMA anidro (2 mL). Adicionou-se morfolina (19 mg, 0,213 mmol) e DIPEA (0,04 mL, 0,213 mmol) e se aqueceu a mistura a 150°C por 20 min em micro-ondas. Evaporou-se a mistura reagente em pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com DCM contendo 0-10% de MeOH. Agitou-se o produto em HCl 4M em dioxano em temperatura ambiente por 1 hora e a mistura reagente foi evaporada em pressão reduzida e carregada num cartucho SCX, lavando com metanol e eluindo com amônia 7N em metanol. O eluente de amônia foi evaporado em pressão reduzida para dar o composto título [1001] (46 mg, 51%) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 2,51 min, MI 421 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,34 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,35 - 7,32 (2H, m), 7,28 - 7,25 (3H, m), 4,0 - 3,97 (1H, m), 3,80 (4H, s amplo), 3,62 - 3,61 (8H, m amplo), 3,08 - 3,03 (1H, m), 2,98 - 2,91 (1H, m), 2,76 - 2,57 (6H, m).

Síntese de 5-metoxi-2-morfolin-4-il-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [1003]



Terciobutil éster do ácido 4-(2-cloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [C011]

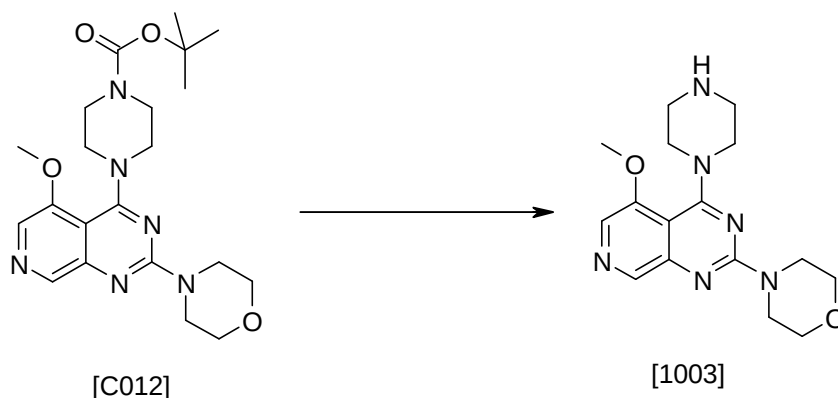
[01262] Preparou-se, em nitrogênio, uma suspensão

agitada de cloridrato de 2-cloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C005] (200 mg, 0,806 mmol) em DCE (10 mL). Adicionou-se DIPEA (0,31 mL, 1,773 mmol) seguido por adição, gota a gota, de POCl₃ (0,08 mL, 0,887 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 2 horas. Adicionaram-se porções extras de DIPEA (0,31 mL, 1,773 mmol) e de POCl₃ (0,08 mL, 0,887 mmol) e a agitação continuou em temperatura ambiente por 3 horas. Evaporou-se a mistura reagente em pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ (30 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). As porções orgânicas combinadas foram secadas e evaporadas em pressão reduzida para dar um resíduo bruto contendo 2,4-dicloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina (presumido 185 mg, 100%) que foi usado sem purificação adicional. A solução contendo 2,4-dicloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina (presumido 185 mg, 0,806 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi preparada em nitrogênio. Adicionou-se trietilamina (0,17 mL, 1,209 mmol) seguido por terciobutil éster do ácido piperazina-1-carboxílico (120 mg, 0,645 mmol) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente foi evaporada em pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em sílica eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para produzir o composto título [1003] (177 mg, 58%) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 5,44 min, MI 380 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d₆-DMSO) 8,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,59 (br, m, 4H), 3,49 (br, m, 4H), 1,42 (s, 9H).



5-metoxi-2-morfolin-4-il-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina [C012]

[01263] Numa solução de 2,4-dicloro-5-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidina [C011] (70 mg, 0,19 mmol) em DMA (2 mL) adicionou-se morfolina (20 mg, 0,228 mmol) e DIPEA (0,04 mL, 0,228 mmol). Aqueceu-se a mistura reagente a 150°C por 20 min em micro-ondas. Concentrou-se a mistura reagente em pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica (eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-10% de MeOH) para dar o composto título [C012]. Método de LCMS: 5, RT: 4,01 min, MI 431 [M+H].

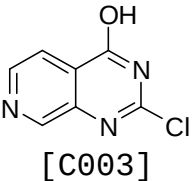
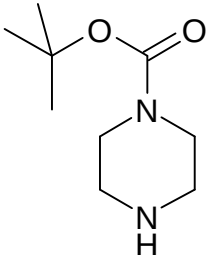
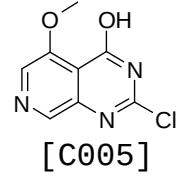
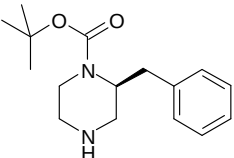
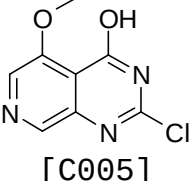
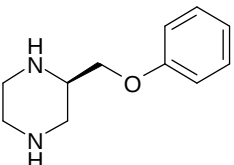


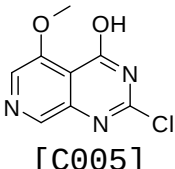
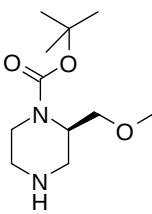
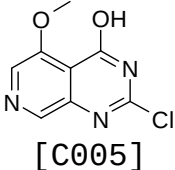
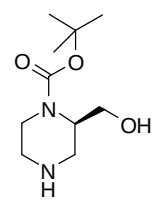
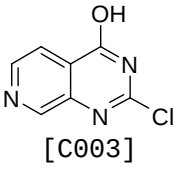
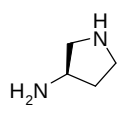
5-metoxi-2-morfolin-4-il-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina [1003]

[01264] Agitou-se 5-metoxi-2-morfolin-4-il-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [C012] em HCl 4M em dioxano (2 mL) em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reagente

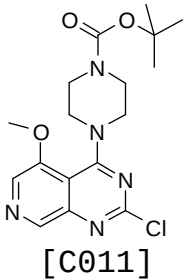
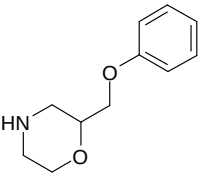
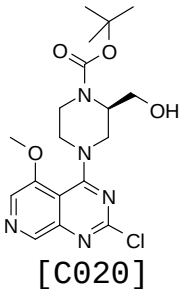
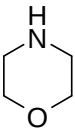
foi diluída com metanol (para dissolver o precipitado) e carregada num cartucho SCX, lavando com metanol e eluindo com amônia 7M em metanol. A fração de amônia foi evaporada em pressão reduzida e secada a vácuo para dar o composto título [1003] (48 mg, 83%). Método de LCMS: 5, RT: 3,54 min, MI 331 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, d6-DMSO) 8,33 (1H, d amplo, $J = 0,9$ Hz), 7,88 (1H, s), 3,95 (3H, s), 3,73 - 3,71 (4H, m), 3,64 - 3,62 (4H, m), 3,38 (4H, m amplo), 2,82 - 2,80 (4H, t amplo, $J = 4,5$ Hz).

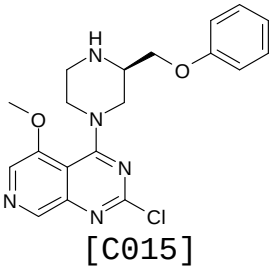
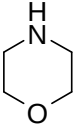
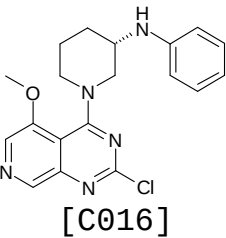
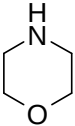
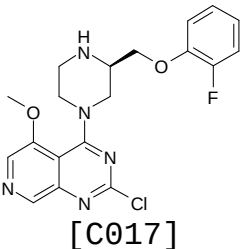
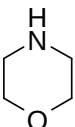
[01265] Os seguintes compostos intermediários foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [C2]

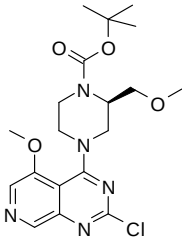
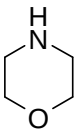
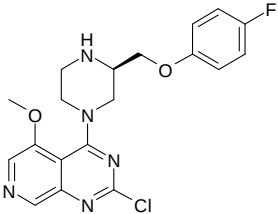
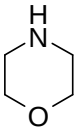
Int	SM	Amina	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
[C013]	 [C003]		Método: 5, RT: 5,22 min, MI: 350 [M+H]		Terciobutil éster do ácido 4-2-cloro-5-metoxi pirido [3,4-d]pirimidin-4-il) - piperazina-1-carboxílico
[C014]	 [C005]		Método: 5, RT: 6,18 min, MI: 470 [M+H]		Terciobutil éster do ácido (S)-2-benzil-4-(2-cloro-5-metoxi-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico
[C015]	 [C005]		Método: 5 RT: 2,99 min, MI: 386 [M+H]	(1H, 500MHZ, CDCl ₃) 8,82 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,31 - 7,28 (2H, m), 6,98 (1H, t, J = 7,4), 6,90 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,27 - 4,24 (1H, br, d, J = 12,1 Hz), 4,15 - 4,10 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,03 - 4,00 (1H, m), 3,98 - 3,94 (1H, m), 3,39 - 3,34 (1H, br, s), 3,27 - 3,18 (2H, m), 3,11 - 3,02 (2H, m)	2-cloro-5-metoxi-4-((R)-3-fenoxi metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidina

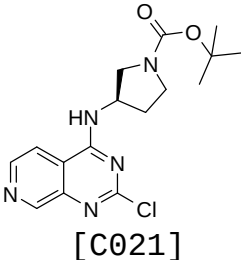
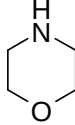
				4,16 - 4,12 (1H, br m), 4,04 (3H, s), 4,04 - 3,99 (1H, br m), 3,93 (2H, d), 3,16 - 3,09 (3H, m), 2,98 - 2,94 (1H, m), 2,84 - 2,79 (1H, m),	[3,4-d] pirimidina
[C019]	 [C005]		Método: 5, RT: 5,45 min, MI: 423 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 8,64 (1H, s), 8,34 (1H, s), 4,26 (1H, br, s), 4,20 (1H, br, d, J = 13,2 Hz), 4,06 (3H, s), 3,92 (1H, br, d, J = 8 Hz), 3,82 - 3,80 (1H, br, m), 3,39 - 3,35 (1H, br, m), 3,31 - 3,24 (2H, m), 3,21 - 3,19 (2H, m), 3,10 (3H, br, s), 1,40 (9H, s),	Terciobutil éster do ácido (R) -4-(2-cloro-5-metoxi-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il)-2-metoxi metil - piperazina-1-carboxílico
[C020]	 [C005]		Método: 5, RT: 4,89 min, MI: 410 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 1,40 (s, 9H), 3,17 (t, 1H), 3,22-3,33 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 4,05n (s, 3H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 4,76-4,78 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,63 (s, 1H),	Terciobutil éster do ácido (R)-4-(2-cloro-5-metoxi-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il) -2-hidroxi metil- piperazina-1-carboxílico
[C021]	 [C003]		Método: 5, RT: 4,10 min, MI: 350 [M+H]		(2-cloro-5-metox-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il)-(R) - pirrolidin-3-il-amina

[01266] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [C2]

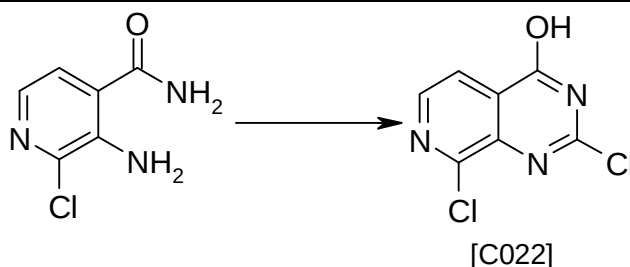
Ex	Precursor	Amina	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
1004	 [C011]		Método: 5, RT: 2,74 min, MI: 437 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 8,39 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,36 - 7,32 (2H, m), 7,03 - 6,97 (3H, m), 4,70 (1H, d amplo, J = 12,8 Hz), 4,53 (1H, d amplo, J = 13,1 Hz), 4,16 - 4,10 (2H, m), 4,04 - 4,00 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,86 - 3,81 (1H, m), 3,63 - 3,57 (1H, m), 3,44 - 3,43 (4H, m amplo), 3,20 (1H, d, J = 6 Hz), 3,11 - 3,06+ (1H, m), 2,99 - 2,94 (1H, m), 2,86 (4H, t amplo, J = 4,7 Hz)	5-metoxi-2-(2-fenoxi metil-morfolin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4d]pirimidina
1005	 [C020]		Método: 5, RT: 3,49 min, MI: 361 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 8,34 (1H, s), 7,90 (1H, s), 4,66 (1H, br t, J = 5,1Hz), 3,98 - 3,94 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,86 (1H, br d, J = 11,8 Hz), 3,74-3,73 (4H, m), 3,66-3,44 (4H, m), 3,40-3,33 (2H, m), 2,97-2,88 (2H, m), 2,81-2,75 (2H, m), 2,62 - 2,57 (1H, m)	[(R)-4-(5-metoxi-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazin-2 -il]-metanol

1006	 [C015]		Método: 5, RT: 5,02 min, MI: 437 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 8,34 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,30-7,27 (2H, m), 6,94-6,93 (3H, m), 4,90 (1H, br, d, J = 11,9 Hz), 3,96-3,90 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,84 (1H, br, d, J = 11,8 Hz), 3,72-3,70 (4H, m), 3,63 - 3,61 (4H, m), 3,19 (1H, br, s), 3,02 - 2,98 (2H, br, m), 2,81 - 2,74 (2H, br, m)	5-metoxi-2-morfolin-4-il-4-((R)-3-fenoxi metil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidina
1007	 [C016]		Método: 5 RT: 3,12 min, MI: 421 [M+H]	(1H, 500MHz, CDCl₃) 8,54 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,17 - 7,14 (2H, m), 6,69 (1H, br, t, J = 7,3 Hz), 6,62 (2H, br, d, J = 7,5 Hz), 4,02 - 3,97 (1H, br, m), 4,00 (3H, s), 3,87 - 3,86 (4H, m), 3,77 - 3,75 (4H, m), 3,69 (1H, br, s), 3,59 - 3,55 (1H, br, m), 3,36 - 3,27 (2H, br, m), 2,04 - 1,97 (1H, br, m), 1,89 - 1,84 (1H, br, m), 1,71 - 1,65 (2H, br, m)	[(S) -1-(5-metoxi-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il) - piperidin-3-il]-fenil-amina
1008	 [C017]		Método: 5, RT: 2,54 min, MI: 455 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO): 8,33 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,22 - 7,16 (2H, m), 7,11 (1H, br, t, J = 7,5 Hz), 6,96 - 6,92 (1H, m), 4,14	4-[(R)-3-(2-flúor-fenoxi metil)-piperazin-1-il] -5-metoxi-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d] pirimidina

				(1H, br, d, J = 12,3 Hz), 4,05 - 4,02 (1H, m), 3,97 - 3,93 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,83 - 3,80 (1H, m), 3,72 - 3,70 (4H, m), 3,63 - 3,61 (4H, m), 3,20 (1H, br, s), 3,03 - 2,96 (2H, m), 2,78 - 2,73 (2H, m)	
1009	 [C019]		Método: 5, RT: 1,26 min, MI: 375 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO): 8,34 (1H, s), 7,90 (1H, s), 3,95 (3H, s), 3,91 (1H, br, d, J = 12,4 Hz), 3,84 (1H, br, d, J = 12,5 Hz), 3,74 - 3,72 (4H, m), 3,66 - 3,64 (4H, m), 3,28 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,26 (3H, s), 2,98 - 2,93 (3H, m), 2,78 - 2,74 (1H, m), 2,66 - 2,61 (1H, m)	5-metoxi-4-(R)-3-metoxi-metil-piperazin-1-il)-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d] pirimidina
1010	 [C018]		Método: 5, RT: 2,62 min, MI: 455 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO): 8,35 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,14 - 7,10 (2H, m), 6,97 - 6,95 (2H, m), 4,07 (1H, br, d, J = 12,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,92 - 3,90 (2H, m), 3,84 (1H, br, d, J = 12,2 Hz), 3,73 - 3,71 (4H, m), 3,64 - 3,62 (4H, m), 3,17 - 3,16 (1H, br, m), 3,01 - 2,97 (2H, br, m), 2,80 - 2,73 (2H, br, m)	4-[(R)-3-(4-flúor-fenoxi-metil)-piperazin-1-il] -5-metoxi-2-morfolin-4-il -pirido [3,4-d] pirimidina

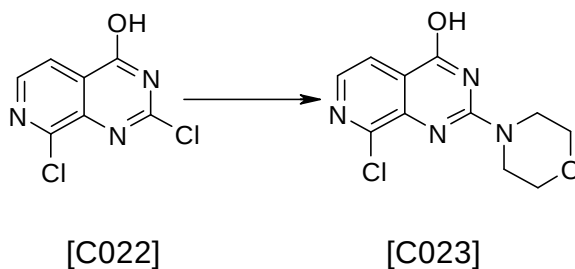
1011	 [C021]		Método: 5, RT: 0,54 min, MI: 301 [M+H]	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz) 8,83 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,85- 4,75 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,31- 3,06 (m, 4H), 2,38-2,22 (m, 2H),	(2-morfolin-4- il -pirido [3,4-d] pirimidin-4- il) -(R)- pirrolidin-3- il-amina

Síntese de [2-morfolin-4-il-8-(2H-pirazol-3-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina [1012]



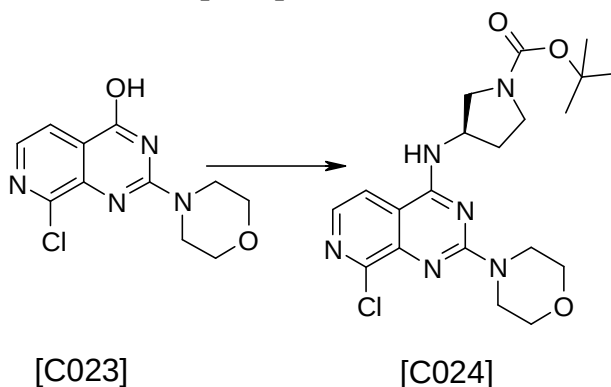
2,8-dicloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C022]

[01267] Numa suspensão de 3-amino-2-cloro-isonicotinamida (2,00 g, 11,65 mmol) em dioxano (30 mL), adicionou-se, gota a gota, tiofosfênio (2,25 mL, 29,13 mmol) e se agitou a suspensão por 15 min. Aqueceu-se a reação a 100°C por 3 h, e depois, resfriou-se até a temperatura ambiente e se diluiu com Et₂O. O sólido resultante foi coletado e secado para dar o composto título [C022] (2,41 g, 96%) que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 3,51 min, MI 216 [M+H].



8-cloro-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C023]

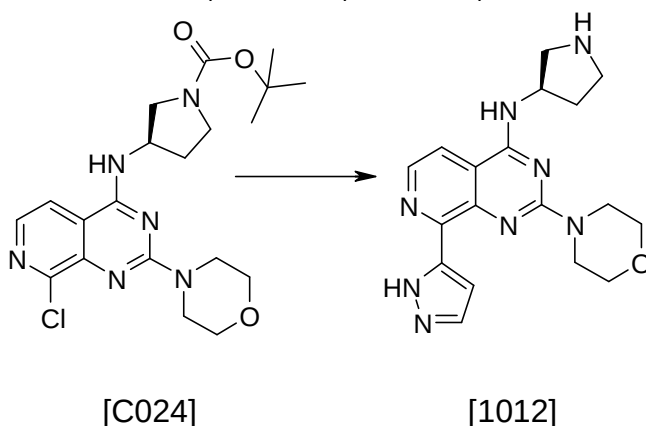
[01268] Numa solução de 2,8-dicloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C022] (200 mg, 0,926 mmol) em DMA (2 mL), adicionou-se morfolina (0,1 mL, 1,20 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 min, depois aquecida a 40°C por 3 h. Removeu-se o solvente em pressão reduzida. Adicionou-se uma quantidade mínima de CH₂Cl₂ para dissolver o resíduo bruto e se adicionou Et₂O. O sólido resultante foi coletado e secado para dar o composto título [C022] (200 mg, 80%) que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 3,95 min, MI 267 [M+H].



Terciobutil éster do ácido (R)-3-(8-cloro-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-amino)-pirrolidina-1-carboxílico [C024]

[01269] Numa solução de 8-cloro-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C022] (500 mg, 1,87 mmol) em DMA (10 mL), adicionaram-se, sucessivamente, cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (690 mg, 2,25 mmol), NEt₃ (0,52 mL, 3,75 mmol) e DMAP (50 mg, 0,41 mmol). Agitou-se a mistura a 40°C por 1 h, e depois, adicionou-se terciobutil éster do ácido (R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (460 mg, 2,44 mmol). Agitou-se a reação de um dia para outro em temperatura ambiente, e se removeu o solvente em pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia de

coluna em sílica eluindo com CH_2Cl_2 contendo 0–10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas em pressão reduzida para dar o composto título [C023] (310 mg, 38%). Método de LCMS: 5, RT: 5,77 min, MI 435 [M+H].

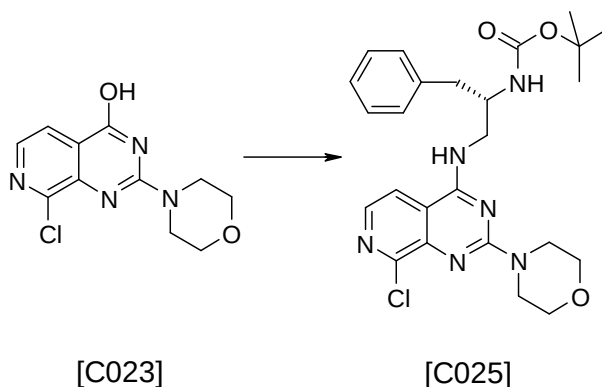


[2-morfolin-4-il-8-(2H-pirazol-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidina-3-il-amina [1012]

[01270] Carregou-se um frasco de micro-ondas com terciobutil éster do ácido (R)-3-(8-cloro-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino)-pirrolidina-1-carboxílico [C024] (100 mg, 0,23 mmol), ácido 1H-pirazol-5-borônico (38 mg, 0,35 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (27 mg, 0,023 mmol), uma solução de K_3PO_4 (0,92 mL solução 0,5M em H_2O , 0,46 mmol) e DMA (3,5 mL). Aqueceu-se a mistura em irradiação de micro-ondas a 150°C por 10 min. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se purificou o resíduo por cromatografia em sílica, eluindo com CH_2Cl_2 contendo 0–10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e o solvente evaporado em pressão reduzida para dar o intermediário protegido com Boc que foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e se adicionou TFA (0,5 mL). A solução foi agitada por 3 h e depois carregada num cartucho SCX-2, lavando com MeOH e eluindo com solução 2N de amônia em MeOH. O solvente foi removido da fração de amônia em pressão

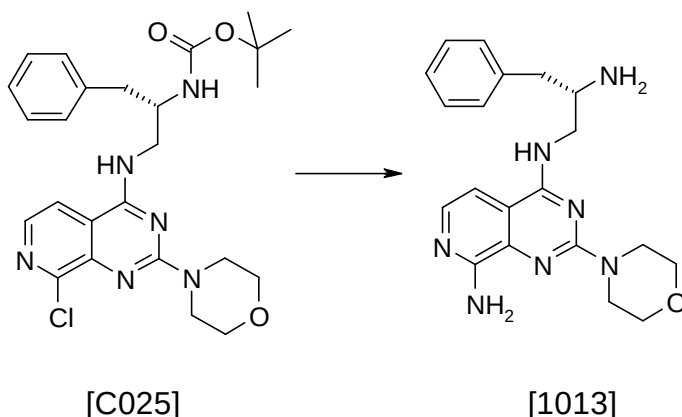
reduzida para produzir o composto título [1012]. Método de LCMS: 5, RT: 4,39 min, MI 367 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 8,28 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,61-4,68 (m, 1H), 3,78-3,81 (m, 4H), 3,68-3,74 (m, 4H), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H).

Síntese de $\text{N}^4\text{-(}(S\text{)-2-amino-3-fenil-propil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina-4,8-diamina}$ [1013]



Terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzil-2-(8-cloro-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il amino)-etil]-carbâmico [C025]

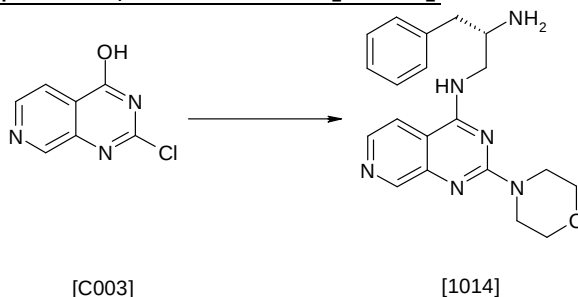
[01271] Seguindo o procedimento descrito acima, reagiu-se 8-cloro-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C023] (500 mg, 1,87 mmol) com terciobutil éster do ácido ((S)-1-amino-metil-2-fenil-etil)-carbâmico (600 mg, 2,44 mmol) para dar o composto título [C024] (350 mg, 38%). Método de LCMS: 5, RT: 5,90 min, MI 499 [M+H].



N⁴-((S)-2-amino-3-fenil-propil)-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina-4,8-diamina [1013]

[01272] Carregou-se um frasco de micro-ondas com terciobutil éster do ácido [(S)-1-benzil-2-(8-cloro-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino)-etil]-carbâmico [C025] (100 mg, 0,20 mmol), EtOH (2 mL) e NH₄OH (2 mL). A mistura reagente foi aquecida em irradiação de micro-ondas a 150°C por 1 h. Isto foi repetido até que se identificasse por análise de LCMS conversão razoável ao produto desejado. Depois, o solvente foi removido em pressão reduzida e os compostos protegidos com Boc foram diluídos em CH₂Cl₂ (2mL) e se adicionou TFA (0,5 mL). A solução foi agitada por 3 h e depois carregada num cartucho SCX-2, lavando com MeOH e eluindo com solução 2M de amônia em MeOH. Removeu-se o solvente da fração de amônia e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo (método A) para produzir o composto título [1013]. Método de LCMS: 5, RT: 2,11 min, MI 380 [M+H]. NMR (¹H, 300MHz, d6-DMSO) 8,30-8,35 (m, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22-7,33 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,34 (br s, 2H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,37-3,54 (m, 8H), 3,25-3,35 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H).

Síntese de (S)-N¹-(2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina [1014]



[01273] Suspendeu-se 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [C003] (1,50 g, 8,26 mmol) em DMA (30 mL). Adicionou-se trietilamina (2,3 mL, 16,52 mmol) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente. Adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (2,75 g, 9,09 mmol) e DMAP (50 mg, 0,41 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 6 horas. Adicionou-se terciobutil éster do ácido ((S)-1-aminometil-2-fenil-etil)-carbâmico (3,10 g, 12,39 mmol) na mistura reagente e a agitação continuou em temperatura ambiente por 18 horas. Adicionou-se morfolina (1 mL) na solução bruta e a mistura foi selada e aquecida em irradiação de micro-ondas a 150°C por 20 min. A mistura foi absorvida em DCM e lavada com água e salmoura. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com MgSO₄. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada por cromatografia de coluna de vaporização rápida, eluindo com metanol a 5% em CH₂Cl₂. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas e o resíduo agitado em HCl 4M em dioxano por 18 horas. A mistura foi concentrada em pressão reduzida e o resíduo carregado num cartucho SCX, lavando com MeOH e eluindo com uma solução 2M de amônia em metanol. O solvente foi removido da fração de amônia em pressão reduzida para dar o composto título [1014]

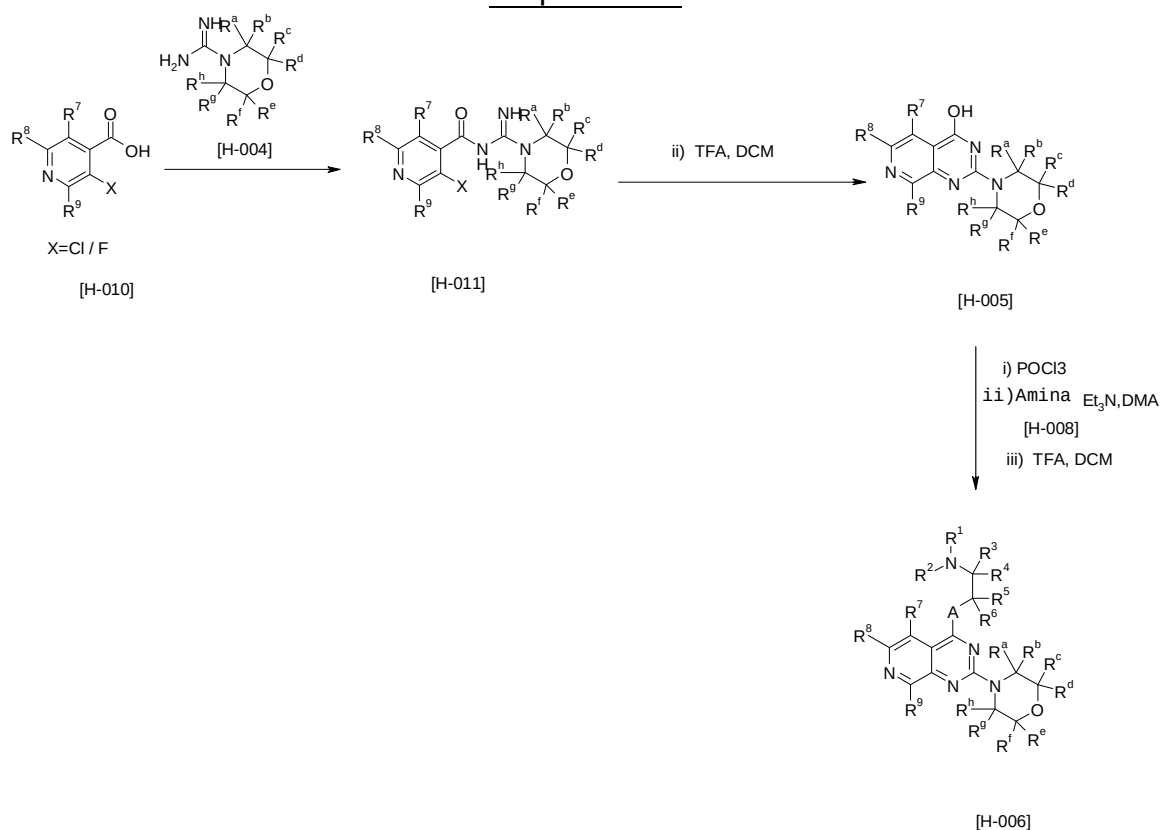
(150 mg, 22%). Método de LCMS: 5, RT: 1,79 min, MI 365 [M+H]. NMR (^1H , 300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 8,73 (1H, br s), 8,64 (1H, s), 8,29 (2H, br s), 8,20 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,38 – 7,28 (5H, m), 3,90 – 3,83 (1H, m), 3,62 – 3,34 (10H sobrepondo br m), 3,13 – 3,07 (1H, m), 2,88 – 2,81 (1H, m).

Síntese geral de derivados substituídos de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina de formula geral [H-006] Esquema C3

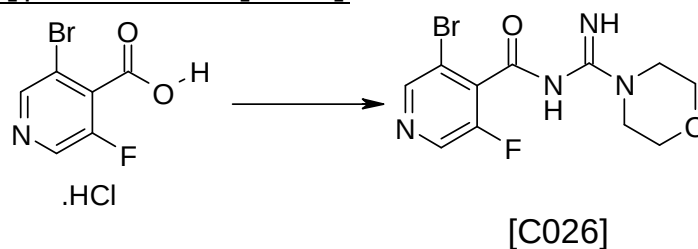
[01274] Preparam-se derivados de 3-halo-N-(imino-morfolin-4-il-metil)-isonicotinamida de formula geral [H-011] por acoplamento de um derivado de ácido orto-halo-isonicotínico de formula geral [H-010] com 4-carbamimidoil-morfolina apropriadamente substituída de formula geral [H-004] com um agente de acoplamento apropriado tal como hexaflúor-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametil-urônio (HATU) num solvente aprótico polar tal como DMA ou DMF. O derivado de isonicotinoil-amidina de formula geral [H-011] foi ciclisado para deslocar o grupo halogênio relevante para produzir o desejado derivado de morfolin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol de formula geral [H-005]. Os derivados de 2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ila de formula geral [H-006] foram preparados pela reação de um derivado de morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [H-005] com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo ou com um agente de triflatação tal como N-fenil-bis(triflúor-metano-sulfonimida e depois reagiu com um derivado de amino primário ou secundário de formula geral [H-008], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et_3N , DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou

purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por HPLC preparativo em fase reversa.

Esquema C3

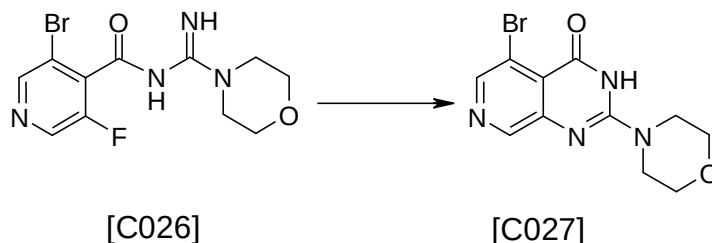


Síntese de 5-bromo-2-morfolin-4-il-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [1015]



3-bromo-5-flúor-N-(imino-morfolin-4-il-metil)-isonicotinamida [C026]

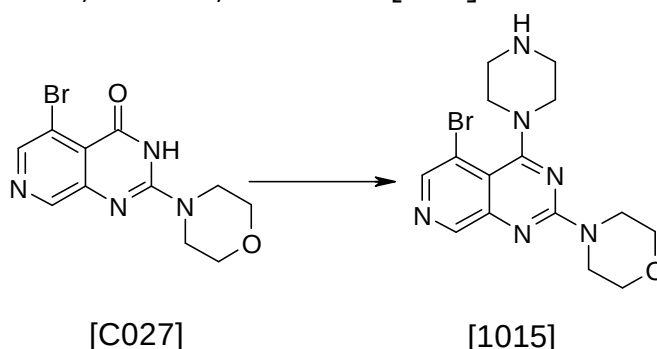
[01275] Preparou-se uma solução agitada de cloridrato de ácido 3-bromo-5-flúor-isonicotínico (800 mg, 3,119 mmol) e DIPEA (1,91 mL, 10,917 mmol) em DMF (11 mL). Adicionou-se HATU (1,186 g, 3,119 mmol) e a mistura reagente foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, durante a qual a mistura reagente tornou-se lentamente marrom. Adicionou-se bromidrato de 4-morfolinil-formamidina (655 mg, 3,119 mmol) e a agitação continuou em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reagente foi diluída com água (30 mL) e agitada em temperatura ambiente por 10 min. Extraíu-se a mistura reagente com EtOAc (3 x 20 mL) e os orgânicos combinados foram secados e evaporados em pressão reduzida para dar o composto título [C026] como uma goma marrom (1,15 g, 87%) que foi usada na etapa seguinte sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 2,86 min, MI 331 [M+H].



5-bromo-2-morfolin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona[C027]

[01276] Preparou-se uma solução de 3-bromo-5-flúor-N-(imino-morfolin-4-il-metil)-isonicotinamida [C025] (produto bruto contendo 1,03 g, 3,119 mmol admitindo 100% de conversão do material de partida) em DMA anidro (10 mL) e se adicionou carbonato de potássio (453 mg, 3,275 mmol). A mistura reagente foi aquecida a 150°C em forno de micro-ondas por 1 hora. A mistura reagente foi vertida em água (20 mL) e acidulada com ácido acético. O precipitado bege resultante foi filtrado, lavado com água e secado a vácuo de um dia para outro para dar o composto título [C027] (400 mg, 41%). Método

de LCMS: 5, RT: 1,42 min, MI 313 [M+H].

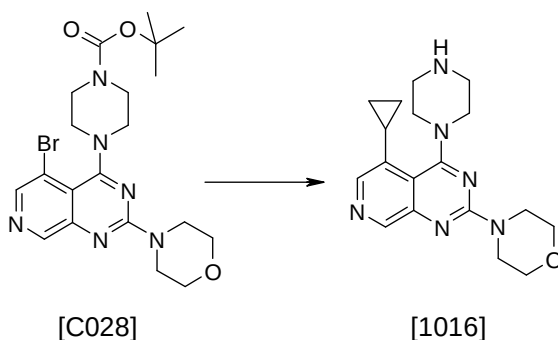


5-bromo-2-morfolin-4-il-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina [1015]

[01277] Preparou-se, em nitrogênio, uma solução 5-bromo-2-morfolin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (50 mg, 0,161 mmol) em DMF anidro (2 mL). Adicionou-se N-fenil-bis(triflúor- metanossulfonimida) (60 mg, 0,169 mmol) seguido por DIPEA (0,06 mL, 0,354 mmol) se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Adicionou-se terciobutil éster do ácido piperazina-1-carboxílico (60 mg, 0,322 mmol) e a agitação continuou em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida e o resíduo diluído com EtOAc (10 mL) e lavado com água (3 x 5 mL). A fase orgânica foi secada, filtrada e concentrada por evaporação rotatória. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com ciclo-hexano contendo 5-50% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar terciobutil éster do ácido 4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [C027] (35 mg, 45%) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 5,92 min, MI 479 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,67 (1H, s), 8,29 (1H, s), 3,78 - 3,76 (4H, m), 3,66 - 3,62 (4H, m), 3,62 (2H, s muito amplo), 3,52 - 3,47 (4H, m muito amplo), 3,24 (2H, s muito

amplo), 1,40 (9H, s).

[01278] O intermediário protegido com Boc [C026] foi absorvido em HCl 4M HCl em dioxano (2 mL) e agitado em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reagente foi concentrada por evaporação rotatória e o resíduo carregado num cartucho SCX-2, lavando com MeOH e eluindo com solução 7N de amônia em MeOH. A fração de amônia foi concentrada em pressão reduzida para dar o composto título [1015] (24 mg, 86%) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 2,24 min, MI 379 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3) 8,76 (1H, s), 8,28 (s, 1H), 3,89 - 3,87 (4H, m), 3,78 - 3,76 (4H, m), 3,70 (2H, br, s), 3,33 (2H, br, s), 3,09 (2H, br, s), 3,00 (2H, br, s).
Síntese de 5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [1016]

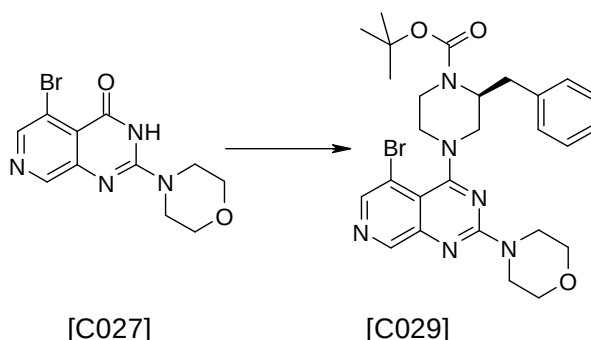


[01279] Num frasco de micro-ondas preparou-se uma solução de terciobutil éster do ácido 4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [C028] (110 mg, 0,229 mmol) dioxano anidro (2.5 mL). Adicionaram-se fosfato de potássio (K_3PO_4) (moído, 145 mg, 0,687 mmol) a ácido ciclopropil borônico (30 mg, 0,344 mmol). A mistura reagente foi purgada, três vezes, com argônio (vácuo/balão de argônio) 3 e depois adicionou-se aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]palladium (II) (9 mg, 0,011 mmol) e o

frasco foi selado e aquecido a 95°C por 5 horas. A mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente e depois permaneceu em repouso de um dia para outro. A mistura reagente foi evaporada em sílica e purificada por cromatografia em sílica, eluindo com CH₂Cl₂ contendo 0-8% de MeOH. O produto não foi purificado este Sistema solvente e assim as frações apropriadas foram concentradas e se repetiu a purificação, eluindo com ciclo-hexano contendo 50-100% de EtOAc. As frações foram combinadas e concentradas para dar terciobutil éster do ácido 4-(5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (53 mg, 52%) como um sólido vítreo amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 4,09 min, MI 441 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,50 (1H, s), 7,68 (1H, s), 3,79-3,19 (8H, conjunto muito amplo de sinais), 3,79-3,74 (4H, m), 3,66-3,64 (4H, m), 2,62-2,59 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,18-1,14 (2H, m), 0,93-0,90 (2H, m).

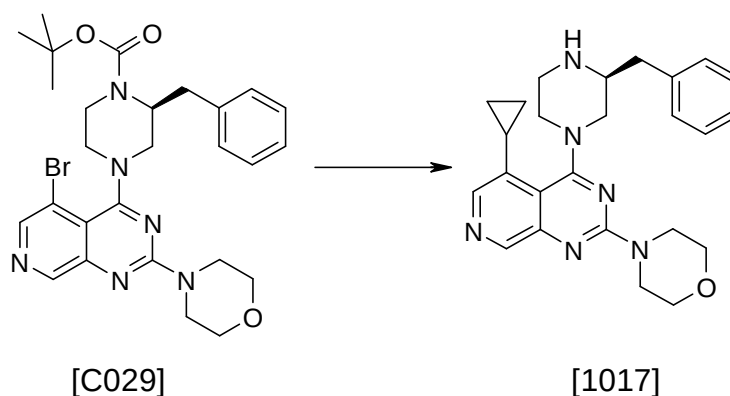
[01280] O intermediário protegido com Boc foi agitado em HCl 4M em dioxano (2 mL) em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reagente foi concentrada por evaporação rotatória e carregada num cartucho SCX, lavando MeOH e eluindo com solução 7N de amônia em MeOH. A fração amônia foi concentrada por evaporação rotatória para dar o composto título [1016] (37 mg, 90%) como um sólido amarelo claro. Método de LCMS: 5, RT: 4,41 min, MI 341 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,48 (1H, s), 7,65 (1H, s), 3,75 - 3,73 (4H, m), 3,66 - 3,62 (sobrepondo 4H m e 2H s muito amplo), 3,19 (2H, s muito amplo), 2,80 (4H, br, m), 2,63 - 2,58 (1H, m), 1,17 - 1,14 (2H, m), 0,93 - 0,90 (2H, m).

Síntese de 4-((S)-3-benzil-piperazin-1-il)-5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina [1017]



Terciobutil éster do ácido (S)-2-benzil-4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [C029]

[01281] Seguindo o procedimento descrito no Esquema C3, 5-bromo-2-morfolin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [C027] (200 mg, 0,64 mmol) reagiu com terciobutil éster de (S)-2-benzil-piperazina-1-carboxílico (355 mg, 1.28 mmol) para dar terciobutil éster do ácido (S)-2-benzil-4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico [C028] (139 mg, 38%). Método de LCMS: 5, RT: 5,64 min, MI: 569/571 [M+1].

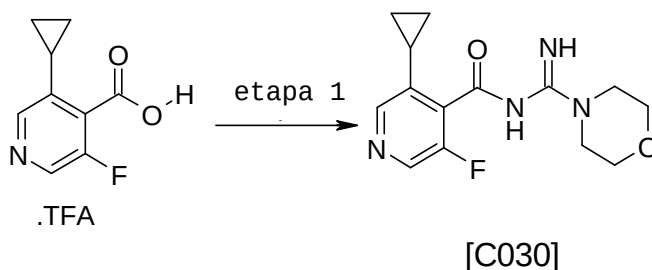


4-((S)-3-benzil-piperazin-1-il)-5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidina

[01282] Seguindo o procedimento descrito no Esquema C3, terciobutil éster do ácido (S)-2-benzil-4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-yl)-piperazina-1-carboxílico [C029] (135 mg, 0,24 mmol) reagiu com o ácido

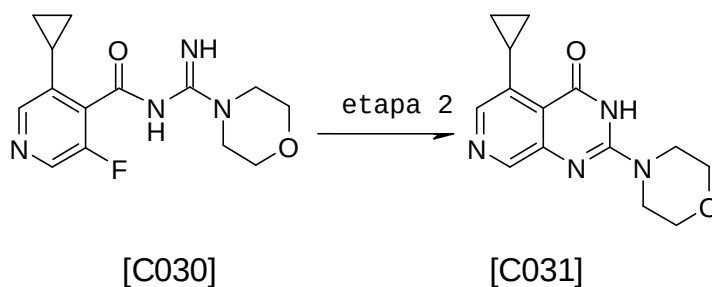
ciclopropil borônico (31 mg, 0,36 mmol) para dar 4-((S)-3-benzil-piperazin-1-il)-5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d] pirimidina [1017] (62 mg, 61%) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 2,74 min, MI 431 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3) 8,66 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,33-7,19 (5H, m), 4,35-2,42 (18H, multipletos de sobreposição muito amplos), 1,16-1,08 (2H, br m), 0,90-0,82 (2H, br m).

Síntese de [(S)-4-(5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazin-2-il]-acetonitrila [1018]



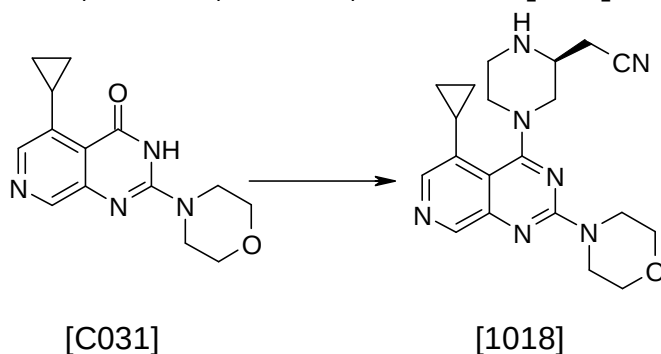
3-ciclopropil-5-flúor-N-(imino-morfolin-4-il-metil)-isonicotinamida [C030]

[01283] Seguindo o procedimento descrito no Esquema C3, triflúor-acetato de 4-carboxi-3-ciclopropil-5-flúor-píridínio (1,51 g, 5,10 mmol) reagiu com bromidrato de 4-morfolinil-formamidina (1,56 g, 5,10 mmol) para dar 3-ciclopropil-5-flúor-N-(imino-morfolin-4-il-metil)-isonicotinamida [C029] (1,23 g, 84%) que se usou na etapa seguinte sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 2,35 min, MI 293 [M+H].



Etapa 2: 5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [C031]

[01284] Seguindo o procedimento descrito no Esquema C3, tratou-se 3-ciclopropil-5-flúor-N-(imino-morfolin-4-il-metil)-isonicotinamida (1,26 g, 4,30 mmol) com K_2CO_3 em irradiação de micro-ondas para dar 5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [C030] (402 mg, 34%). Método de LCMS: 5, RT: 3,41 min, MI 273 [M+H].



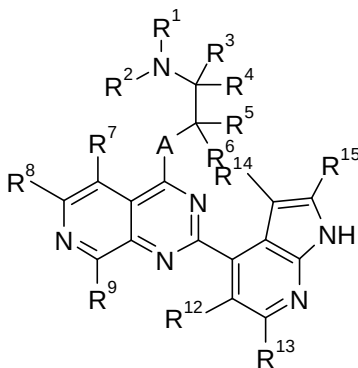
[(S)-4-(5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperazin-2-il]-acetonitrila [1018]

[01285] Preparou-se, em temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio, uma solução agitada de 5-ciclopropil-2-morfolin-4-il-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [C031] (50 mg, 0,184 mmol) em DMF (5 mL). Adicionou-se trietilamina (0,03 mL, 0,193 mmol) seguido por cloreto de 2,4,6-triisopropilbenzeno-sulfonila (56 mg, 0,186 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 2 horas, e depois, adicionou-se (S)-piperazin-2-il-acetonitrila (23 mg, 0,184 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com CH_2Cl_2 contendo 0-10% de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o composto título [1018] (30 mg, 43%) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 5.76 min, MI 380 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, $CDCl_3$) 8,69 (1H, s), 7,70 (1H, s), 4,46 - 4,29 (1H,

br s), 3,95 - 3,93 (1H, br m), 3,88 (4H, t), 3,78 (4H, t), 3,32 - 3,27 (1H, m), 3,20 - 2,66 (5H, br m), 2,50 (2H, br s), 1,80 (1H, br s), 1,16 (2H, br s), 0,95 (2H, br s).

Compostos 4PPAZ

[01286] Descrevem-se aqui vários métodos para a síntese química de compostos 4-substituído-2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-azaquinazolina (por conveniência, aqui referidos coletivamente como "compostos 4PPAZ") de fórmula geral [I-001] da presente invenção. Estes e/ou outros métodos bem conhecidos podem ser modificados e/ou adaptados em modos conhecidos a fim de facilitar a síntese de compostos adicionais dentro da abrangência da presente invenção.



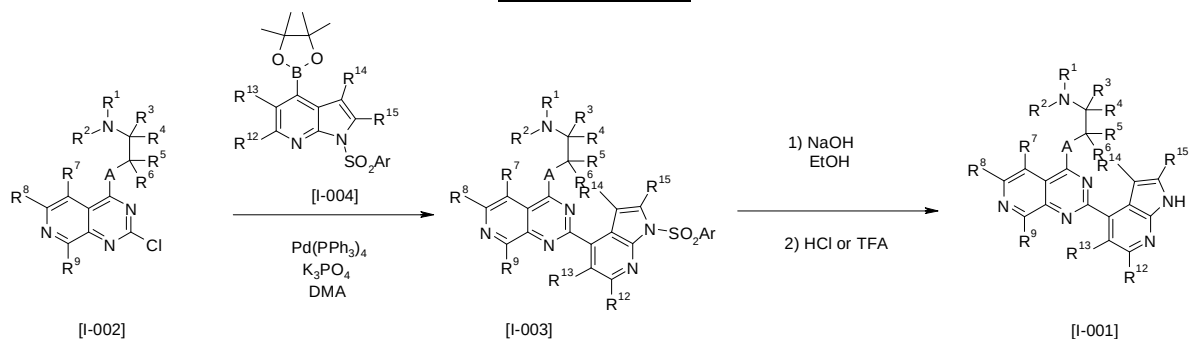
[1-001]

Síntese geral de derivados substituídos de 4-substituído-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-azaquinazolina de fórmula [I-001] Esquema D1

[01287] Prepararam-se os derivados de 4-substituído-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-azaquinazolina de formula geral [I-003] pela reação de um derivado de 2-cloropirido[3,4-d] pirimidina de formula geral [I-002], preparado no Esquema C2, numa reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio do tipo Suzuki com derivado de ácido borônico ou boronato de fórmula geral [I-004], um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, uma base tal como K_3PO_4 num solvente

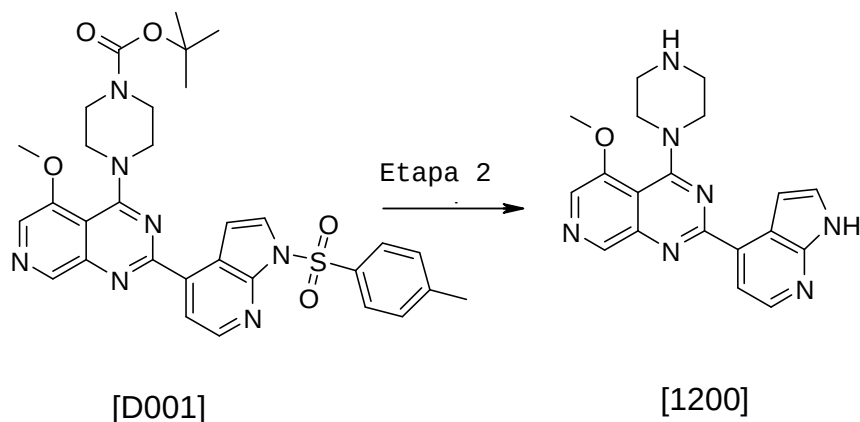
aprótico polar tal como DMA ou DMF em temperatura elevada aquecendo termicamente ou usando um reator de micro-ondas, para produzir derivado 4PPAZ de formula geral [I-003]. Após desenvolvimento da reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna. O derivado protegido sulfonato de arila intermediário de formula geral [I-003] foi então submetido a uma reação de desproteção na presença de uma base tal como hidróxido de sódio num solvente aprótico polar tal como etanol. Após desenvolvimento da reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna e os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, HCl num solvente tal como DCM, DCE ou 1,4-dioxano ou por resinas de ácido sulfônico de retenção e liberação tal como ácido toluenossulfônico apoiado em polímero e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de fase normal ou HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema D1



Síntese de 5-metoxi-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]

(br, m, 4H), 1,43 (s, 9H).



5-metoxi-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina [1200]

[01289] Preparou-se uma solução de terciobutil éster do ácido 4-{5-metoxi-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperazina-1-carboxílico [D001] (100 mg, 0,162 mmol) em etanol (4 mL) e se adicionou NaOH (1 mL de uma solução 5M). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Concentrou-se a mistura reagente por evaporação rotatória e se dissolveu o resíduo em DCM (10 mL) e água (10 mL). Ajustou-se o pH para aproximadamente 7 por adição de cloreto de amônio e se extraiu a mistura com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (separador de fases) e concentrados por evaporação rotatória. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, eluindo com ciclo-hexano contendo 75-100% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar o terciobutil éster do ácido 4-[5-metoxi-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico intermediário que foi agitado em HCl 4M em dioxano (2 mL) na temperatura ambiente por 1 hour. A mistura

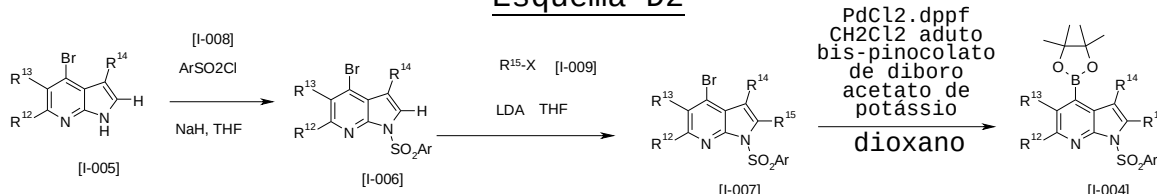
reagente foi concentrada por evaporação rotatória, carregada num cartucho SCX, lavada com metanol e eluída com solução 7N de amônia em metanol. A fração de amônia foi concentrada por evaporação rotatória para dar o composto título [1200] (29 mg, 49 %) como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 2,23 min, MI 362 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 11,81 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,31 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,63 - 7,62 (1H, m), 7,43 (1H, dd, $J = 3,3, 1,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,66 - 3,64 (4H, m), 2,91 - 2,89 (4H, m).

Síntese geral de derivado de ácido borônico ou de éster boronato substituído de fórmula geral [I-004] Esquema D2

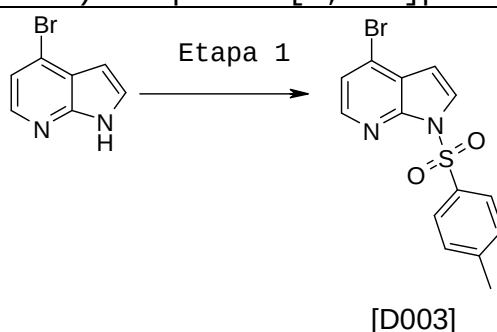
[01290] Prepararam-se os derivados de ácido borônico ou de éster boronato substituídos de fórmula geral [I-005] pela reação de um derivado de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina de fórmula geral [I-005] com um derivado de cloreto de aril sulfonila de fórmula geral [I-008] com uma base tal como NaH num solvente aprótico polar tal como THF em baixa temperatura. Depois, o derivado de 1-aril-sulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b] piridina de fórmula geral [I-006] reagiu com uma base forte tal como LDA, num solvente aprótico polar tal como THF em baixa temperatura e com derivado de haleto de alquila de fórmula geral [I-009]. Depois, o derivado de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina substituído em C_2 de fórmula geral [I-007] reagiu numa reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com um catalisador de paládio tal como PdCl_2 dppf, um agente de boro tal com bis-pinocolato de diboro, acetate de potássio num solvente aprótico polar tal como dioxano em temperatura elevada por aquecimento térmico ou usando um reator de micro-ondas, para produzir o derivado

de éster boronato substituído de fórmula geral [I-004] que após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração de líquido-líquido foi purificado por cromatografia de coluna.

Esquema D2



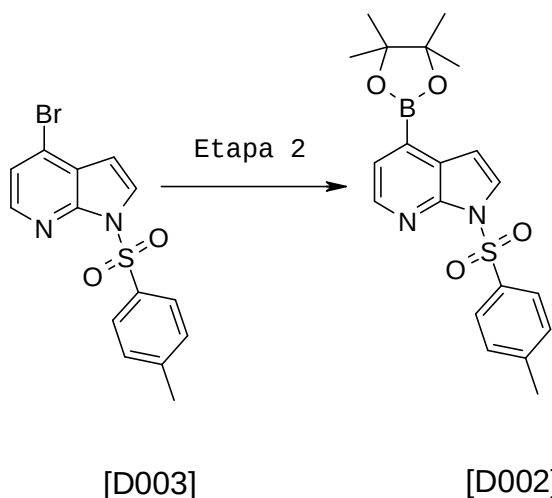
Síntese de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D002]



4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol [2,3-b]piridina [D003]

[01291] Pesou-se 4-bromo-7-aza-indol (3g, 15,22 mmol) num balão de fundo redondo e se dissolveu em THF (50 mL) em atmosfera de nitrogênio. A mistura reagente foi resfriada até 0°C e tratada em porções com hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,67g, 16,75mmol), sendo que a adição foi acompanhada por efervescência. Após adição, agitou-se a reação em temperatura ambiente por 30 minutos e depois, tratou-se a reação com cloreto de benzeno-sulfonila (2,14 mL, 16,75 mmol). Aqueceu-se a mistura reagente até temperatura ambiente e se agitou por 2 horas. A mistura reagente foi evaporada em pressão reduzida e dissolvida em 30 mL de DCM. Os orgânicos foram lavados duas vezes com porções de 30 mL de carbonato de sódio 2M, secados com MgSO_4 , filtrados e

evaporados para dar um óleo laranja que foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida eluindo com acetate de etila/ciclo-hexano a 1:9 para prover o composto título como um sólido cor de marfim (92%). Método de LCMS: 5, RT: 5,36 min, MI 337 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3) 8,22 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,63 (d, 1H).

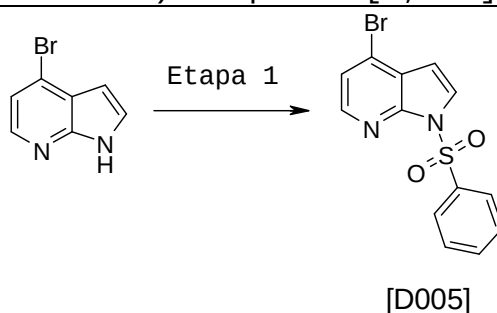


4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D002]

[01292] Pesaram-se 4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,57 g, 4,47mmol), bis(pinacolato) de diboro [D003] (2,71 g, 10,72 mmol), de aduto de $\text{PdCl}_2\cdot\text{dppf}$ CH_2Cl_2 (0,365 g, 0,45 mmol) e acetate de potássio (0,876 g, 8,94 mmol) num frasco de micro-ondas. Adicionou-se dioxano (30m L) e a mistura reagente foi capeada e aquecida a 130°C num reator de micro-ondas por 30 minutos. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto de amônia (20 mL) e acetate de etila (20 mL). Os orgânicos foram secados com MgSO_4 , filtrados e evaporados em pressão reduzida para dar um óleo marrom. Este foi passado através de uma coluna curta de sílica eluindo com acetate de

etila/ciclo-hexano a 1:4. As frações foram recolhidas e evaporadas para produzir o composto título [D002] como um sólido amarelo claro. Método de LCMS: 5, RT: 4,77 min, MI 317 [M+H ácido borônico intermediário].

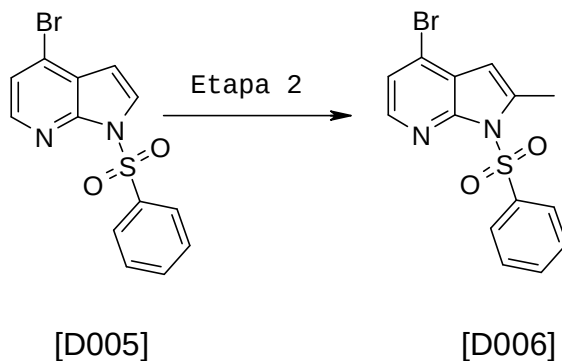
Síntese de benzene-sulfonyl-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D004]



1-benzene-sulfonyl-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D005]

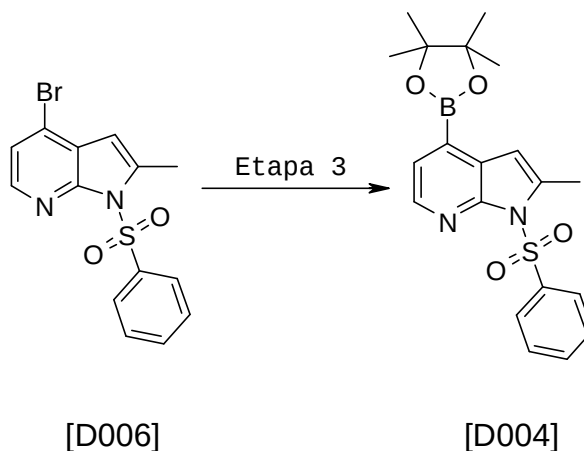
[01293] Pesou-se 4-bromo-7-aza-indol (3 g, 15,22 mmol) num balão de fundo redondo e se dissolveu em THF (50 mL) em atmosfera de nitrogênio. A mistura reagente foi resfriada até 0°C e tratada em porções com hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,67 g, 16,75 mmol), sendo que a adição foi acompanhada por efervescência. Após adição, agitou-se a reação em temperatura ambiente por 30 minutos e depois, tratou-se a reação com cloreto de benzeno-sulfonila (2,14 mL, 16,75 mmol). Aqueceu-se a mistura reagente até temperatura ambiente e se agitou por 2 horas. A mistura reagente foi evaporada em pressão reduzida e dissolvida em 30 mL de DCM. Os orgânicos foram lavados duas vezes com porções de 30 mL de carbonato de sódio 2M, secados com MgSO₄, filtrados e evaporados para dar um óleo laranja que foi purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida eluindo com acetate de etila/ciclo-hexano a 1:9 para prover o composto título como um sólido cor de marfim (92%). Método de LCMS: 5, RT: 5,36 min, MI 337 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, CDCl₃) 8,22

(d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,63 (d, 1H).



1-benzene-sulfonyl-4-bromo-2-metil-1H-pirrol [2,3-b] piridina [D006]

[01294] Numa solução de 1-benzene-sulfonyl-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D005] (2 g, 5,93 mmol) em THF (50 mL) a -78°C, adicionou-se, gota a gota, LDA (2M, 5,9 mL, 11,86 mmol). Agitou-se a solução por 30 min. Elevou-se a temperatura para 0°C e depois, adicionou-se, gota a gota, iodeto de metila (3,67 mL, 59 mmol) e se agitou a solução a 0°C por 3 horas, e depois se agitou em temperatura ambiente de um dia para outro. Temperou-se a reação com solução aquosa de cloreto de amônio e se extraiu com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄ e concentradas a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por SP1 (eluente, gradiente: ciclo-hexano/AcOEt 1/0 a 8/2). As frações foram coletadas e concentradas em pressão reduzida para produzir o composto título [D006] como um sólido branco (87%). Método de LCMS: 5, RT: 5,80 min, MI 351 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, CDCl₃) 8,12-8,15 (m, 3H), 7,56 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,74 (s, 3H).

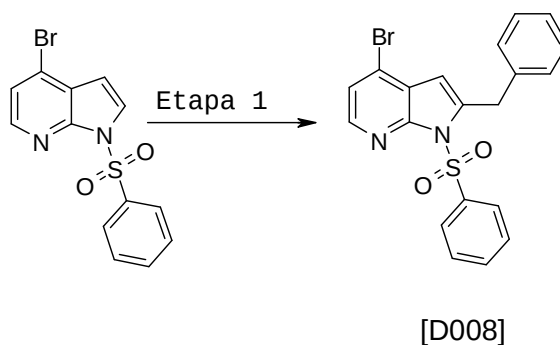


Benzeno-sulfonil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D004]

[01295] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D2, a substituição de 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina por 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina deu o composto título [D004] (72%) como um sólido amarelo claro. Método de LCMS: 5, RT: 6,19 min, MI 399 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, CDCl₃) 8,34 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 6,70 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

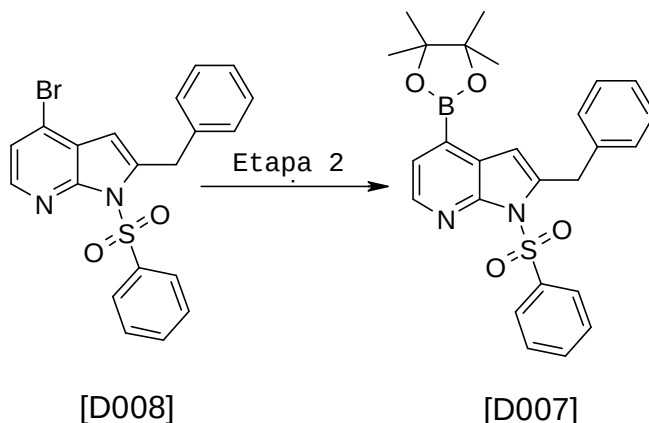
[01296] Prepararam-se os compostos seguintes de acordo com o Esquema D2:

1-benzeno-sulfonil-2-benzil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D007]



1-benzeno-sulfonil-2-benzil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D007]

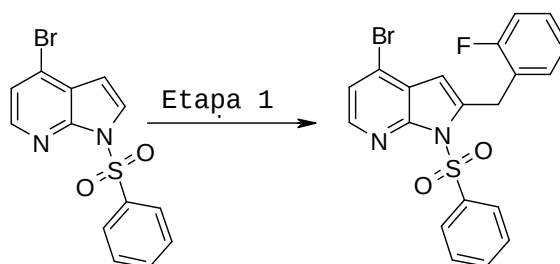
[01297] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D2, 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina reagiu com brometo de benzila para dar o composto título [D008] que se usou bruto na etapa seguinte. Método de LCMS: 5, RT: 6,62 min, MI 427 [M+H].



1-benzeno-sulfonil-2-benzil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D007]

[01298] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D2, a substituição de 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina por 1-benzeno-sulfonil-2-benzil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina deu o composto título [D007] como um sólido amarelo claro. Método de LCMS: 5, RT: 5,59 min, MI 392 [M+H, éster borônico hidrolisado no ácido borônico correspondente nas condições de LCMS]. NMR (^1H , 500MHz, d6-DMSO) 8,38 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,23-7,30 (m, 7H), 6,75 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 1,34 (s, 12H).

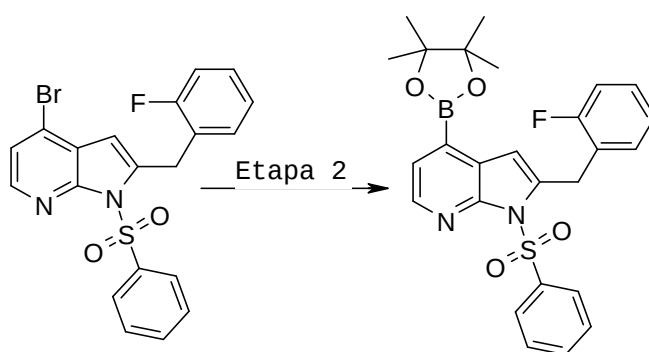
Síntese de 1-benzeno-sulfonil-2-(2-flúor-benzil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin [D009]



[D010]

Etapa 1: 1-benzene-sulfonyl-4-bromo-2-(2-fluor-benzil)-1H-pyrrol[2,3-b]pyridine [D010]

[01299] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D2, 1-benzene-sulfonyl-4-bromo-1H-pyrrol[2,3-b]pyridine reagiu com brometo de 2-fluor-benzila para dar o composto título [D010] (75%). Método de LCMS: 5, RT: 6,45 min, MI 445 [M+H].



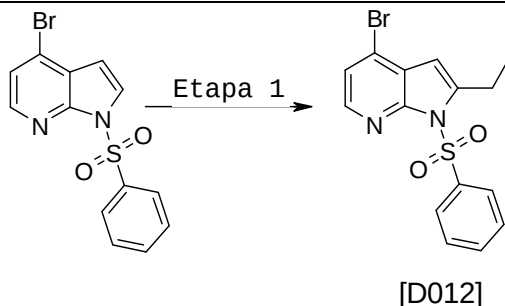
[D010]

[D009]

Etapa 2: 1-benzene-sulfonyl-2-(2-fluor-benzil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pyrrol [2,3-b]pyridine [D009]

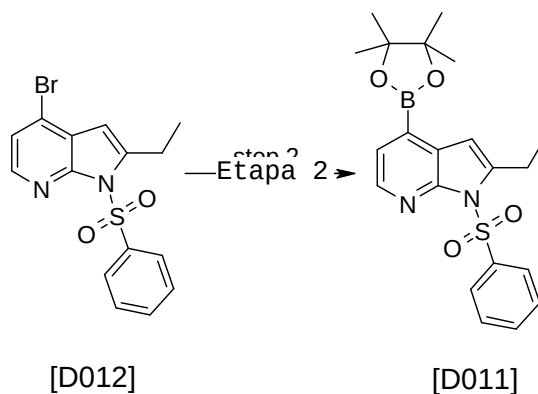
[01300] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D2, a substituição de 1-benzene-sulfonyl-4-bromo-1H-pyrrol[2,3-b]pyridine por 1-benzene-sulfonyl-4-bromo-2-(2-fluor-benzil)-1H-pyrrol[2,3-b]pyridine deu o composto título [D009] como um sólido branco. Método de LCMS: 5, RT: 5,50 min, MI 411 [M+1, éster borônico hidrolisado a seu ácido borônico correspondente].

Síntese de 1-benzeno-sulfonil-2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol [2,3-b] piridina [D011]



1-benzeno-sulfonil-4-bromo-2-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D012]

[01301] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D2, 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina reagiu com iodo-etano para dar o composto título [D012] como um sólido branco. Método de LCMS: 5, RT: 6,01 min, MI 351 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, d6-DMSO) 8,11-8,15 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,19 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

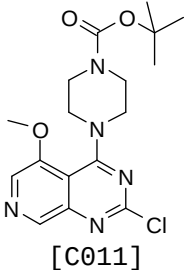
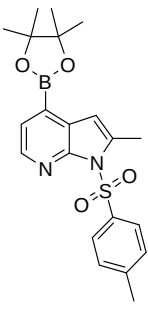
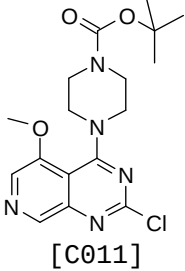
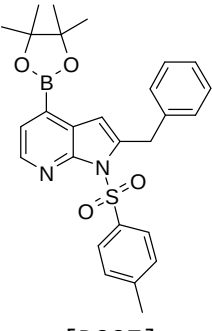
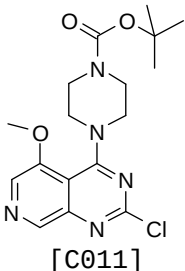
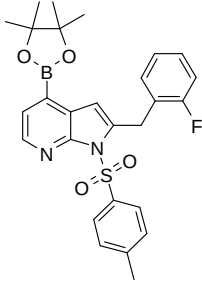
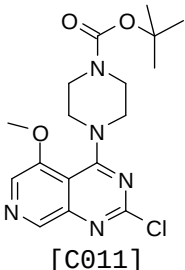
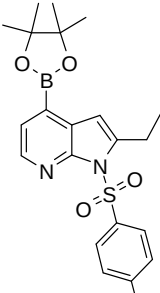


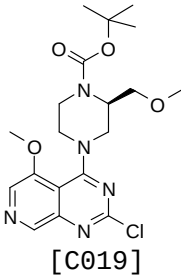
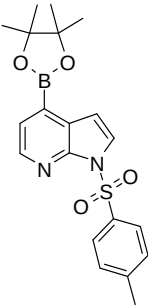
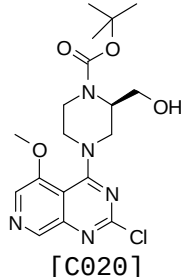
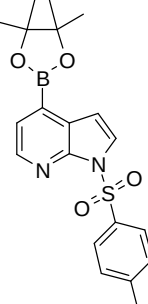
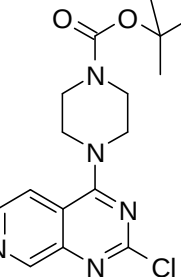
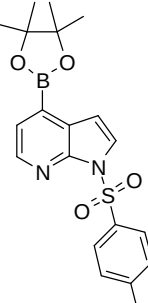
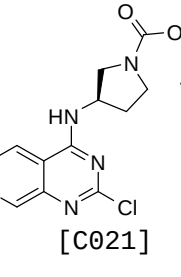
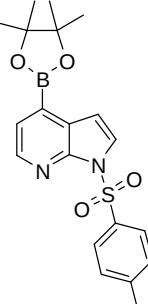
1-benzeno-sulfonil-2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D011]

[01302] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D2, a substituição de 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina por 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-2-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridina deu o composto título [D011] como um sólido

amarelo claro. Método de LCMS: 5, RT: 6,42 min, MI 413 [M+H].

[01303] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [D1]

Ex	Precursor	Éster borônico	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
1201	 [C011]	 [D004]	Método: 5, RT: 2,39 min, MI: 376 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 3,44 (brs, 4H), 3,86 (brs, 4H), 4,10 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,92 (brs, 2H), 8,98 (s, 1H), 11,77 (brs, 1H)	5-metoxi-2-(2-metil-1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il) -4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina
1202	 [C011]	 [D007]	Método: 5, RT: 3,49 min, MI: 452 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 3,19-3,39 (m, 3H, +H ₂ O), 3,77-3,83 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,32-7,40 (m, 4H), 8,05 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,97 (brs, 2H), 11,86 (s, 1H)	2- (2-Benzil-1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il) -5-metoxi-4 -piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina
1203	 [C011]	 [D009]	Método 5: RT: 3,39 min, MI: 470 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 2,96 (brs, 4H), 3,60 (brs, 4H), 4,05 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 11,87 (brs, 1H)	2- [2-(2-flúor benzil) -1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il] -5-metoxi-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina
1204	 [C011]	 [D009]			2-(2-etil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il) -5metoxi-4-piperazin -1-il-pirido[3,4-d] pirimidina

		[D011]			
1205	 [C019]	 [D002]	Método: 5, RT: 2,53 min, MI: 406 [M+H]		5-metoxi-4- (R)-3- metoxi metil- piperazin-1- il) -2-(1H- pirrol [2,3- b] piridin- 4-il)-pirido [3,4- d]pirimidina
1206	 [C020]	 [D002]	Método: 5, RT: 2,36 min, MI: 392 [M+H]	(1H, 500MHz, d6- DMSO) 2,86-2,96 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,15-4,24 (m, 2H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,60-7,61 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,89 (brs, 1H)	{(R)-4- [5- metoxi-2- (1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il)- pirido [3,4- d]pirimidin- 4-il]- piperazin-2- il]-metanol
1207	 [C013]	 [D002]	Método: 5, RT: 1,99 min, MI: 332 [M+H]	(1H, 500MHz, d6- DMSO) 2,94-2,97 (m, 4H), 3,89-3,93 (m, 4H), 7,45 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 11,83 (brs, 1H)	4-piperazin- 1-il -2-(1H- pirrol [2,3- b] piridin- 4-il)-pirido [3,4- d]pirimidina
1208	 [C021]	 [D002]	Método: 5, RT: 1,91 min, MI: 332 [M+H]	(1H, 500MHz, d6- DMSO) 2,21-2,28 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 1H), 3,33-3,50 (m, 3H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,95-5,04 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,86 (s, 1H)	(R)- pirrolidin- 3-il-[2-(1H- pirrol[2,3- b] piridin- 4-il)-pirido [3,4- d]pirimidin- 4-il]-amina

Síntese geral de derivados substituídos de 4-substituído-2-

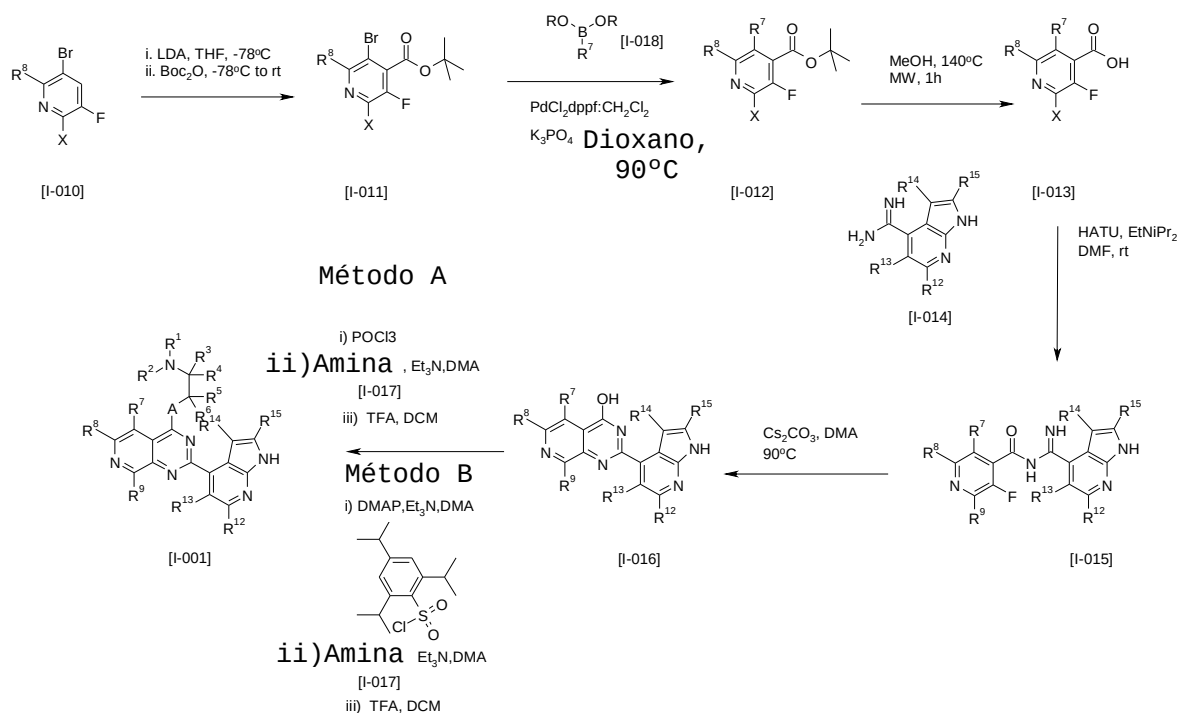
(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-azaquinazolina de fórmula geral [I-001] Esquema D3

[01304] Prepararam-se os derivados substituídos de 4-substituído-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-azaquinazolina de fórmula geral [I-001] pela reação de um derivado halogenado de piridina de formula geral [I-010] com uma base forte tal como LDA, num solvente aprótico polar tal como DHF, e com um anidrido simétrico tal como dicarbonato de diterciobutila em baixa temperatura para produzir derivados de terciobutil éster do ácido halo-substituído-isonicotínico de formula geral [I-011]. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido, purificou-se o intermediário por cromatografia de coluna. Depois, submeteu-se o derivado de terciobutil éster do ácido halo-substituído-isonicotínico de formula geral [I-011] a uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio do tipo Suzuki com derivado de ácido borônico ou boronato de fórmula geral [I-018], um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, uma base tal como K_3PO_4 num solvente aprótico polar tal como DMA ou DMF em temperatura elevada aquecendo termicamente ou usando um reator de micro-ondas, para produzir o derivado de terciobutil éster do ácido halo-substituído-isonicotínico de formula geral [I-012]. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido, purificou-se o intermediário por cromatografia de coluna. O terciobutil éster intermediário [I-012] foi então submetido a uma reação de desproteção na presença de uma base tal como hidróxido de sódio num solvente aprótico polar tal como etanol para produzir o derivado do ácido substituído-isonicotínico de formula geral [I-013], que foi então submetido a uma reação

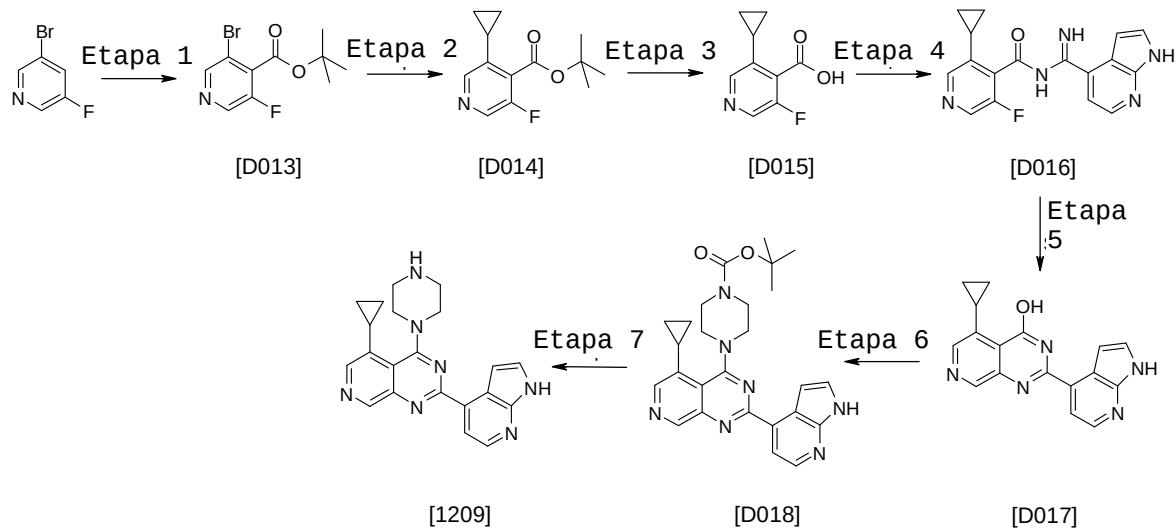
com derivado substituído de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida de fórmula geral [I-014], com um agente de acoplamento apropriado tal como hexaflúor-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametil-urônio (HATU) num solvente aprótico polar tal como DMA ou DMF. O derivado de isonicotinoil-amida de fórmula geral [I-015] pode então ser ciclizado para deslocar o grupo halogênio relevante para produzir o desejado derivado de 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [I-016]. Prepararam-se os derivados de 4-substituído-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-azaquinazolina de fórmula geral [I-001] pela reação de um derivado de 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-il)-pirido[3,4-d]pyrimidin-4-ol de fórmula geral com um agente de cloração tal como oxicloreto de fósforo para dar compostos de fórmula geral [I-016] e depois, o derivado de 4-cloro intermediário reagiu com derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [I-017], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente [método A]. Após desenvolvimento ou purificação por liberação-retenção de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa. Prepararam-se os derivados 4-substituído-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-azaquinazolina de fórmula geral [I-001] pela reação de um derivado de -(1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [I-016] com

cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP [método B]. Depois, o -(1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído-2,4,6-triisopropil-benzenessulfônico intermediário reagiu com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [G-117], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento da reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido ou purificação por liberação-retenção de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema D3



Síntese de 5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina [1209]



Terciobutil éster do ácido 3-bromo-5-fluór-isonicotínico [D013]

[01305] Numa solução de LDA (2M, 72 mL, 144 mmol) em THF (100 mL) a -78°C , adicionou-se gota a gota, via cânula, uma solução de 3-bromo-5-fluór-piridina (21,12 g, 120 mmol) em THF (50 mL) pré-resfriada a -78°C . Durante a adição, a

temperatura interna não se elevou acima de -65°C . A solução castanha foi agitada por 1 hora. Resfriou-se dicarbonato de terciobutila (52,4 g, 240 mmol) em THF (50 mL) a -10°C num banho de metanol/gelo, depois adicionada, gota a gota, via cânula, na solução castanha. A mistura foi agitada por 2 horas e depois aquecida até temperatura ambiente e agitada por mais 1 hora. Lentamente, adicionou-se solução aquosa saturada de cloreto de amônio (100 mL) e depois água (200 mL) e EtOAc (200 mL) e se agitou vigorosamente a mistura por 45 minutos. Transferiu-se a mistura para um funil de separação e as camadas foram separadas. Extraíu-se a camada aquosa com EtOAc (200 mL). As camadas de THF e EtOAc foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O óleo castanho recuperado foi purificado por cromatografia de coluna (ciclo-hexano/AcOEt: 1/0 a 97/3). As frações contendo o material desejado foram concentradas a vácuo (14 g, 85%). Método de LCMS: 5, RT: 5,44 min, MI 277 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3) 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 1,62 (s, 9H).

Terciobutil éster do ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico [D014]

[01306] Submeteu-se uma solução contendo terciobutil éster do ácido 3-bromo-5-flúor-isonicotínico [D013] (5,52 g, 20 mmol), fosfato de potássio (K_3PO_4) (12,74 g, 60 mmol) e ácido ciclopropil borônico (2,58 g, 30 mmol) em dioxano (100mL) a vácuo/balão de argônio (três vezes). Adicionou-se aduto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (0,408 g, 0,5 mmol) e se aqueceu a reação a 96°C de um dia para outro em pressão positiva de nitrogênio. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e filtrada através de uma placa de 200 g de sílica e lavada

com EtOAc (1L). Concentrou-se a vácuo o filtrado e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (ciclohexano/AcOEt: 98:2 a 96:4). As frações combinadas foram concentradas em pressão reduzida para dar o composto título [D014] como um óleo incolor (3,42 g, 72%). Método de LCMS: 5, RT: 5,36 min, MI 238 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3) 8,33 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,04-1,00 9m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H).

Ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico [D015]

[01307] Num frasco de micro-ondas, dissolveu-se terciobutil ester do ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico [D014] (1,186 g, 5 mmol) em metanol e depois se aqueceu em micro-ondas a 140°C por 1 hora. Concentrou-se a reação a vácuo para produzir o composto título [D015] (0,84 g, 92%) como um sólido cristalino branco. LC-MS: 1NJM406_1_28 de Julho de 2011; 1,51min, 87%; 182+; 1LCMS5.

3-ciclopropil-5-flúor-N-[imino-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-metil]-isonicotinamida [D016]

[01308] Agitou-se ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico [D015] (0,681 g, 3,76 mmol), HATU (1,43 g, 3,76 mmol) e diisopropil-etilamina (2,29 mL, 13,16 mmol) em DMF (5 mL). Após 1 h, adicionou-se acetato de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina (0,92 g, 3,76 mmol). Após agitação por 18 h, a mistura foi vertida em água (180 mM), agitada por 2 h e depois, um sólido branco coletado por filtração foi lavado com água para produzir o composto título [D016] como um sólido branco (1,17 g) que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 3,22 min, MI 324 [M+H].

5-ciclopropil-2-piridin-4-il-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol [D017]

[01309] Uma mistura de N-[(2-cloro-piridin-4-il)-imino-metil]-3-ciclopropil-5-flúor-isonicotinamida [D016] (1,164 g, 3,6 mmol) e Cs_2CO_3 (1,18 g, 3,60 mmol) em DMA (12 mL) foi aquecida termicamente a 90°C de um dia para outro. A mistura reagente foi vertida em água (20 mL) e acidulada com adição, gota a gota, de ácido acético a 0°C. O precipitado bege (0,474 g, 43%) foi coletado por filtração e lavado com H_2O para produzir o composto título [D017] que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 4,58 min, MI 304 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 12,12 (brs, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 1,24-1,30 (m, 2H), 1,08-1,14 (m, 2H).

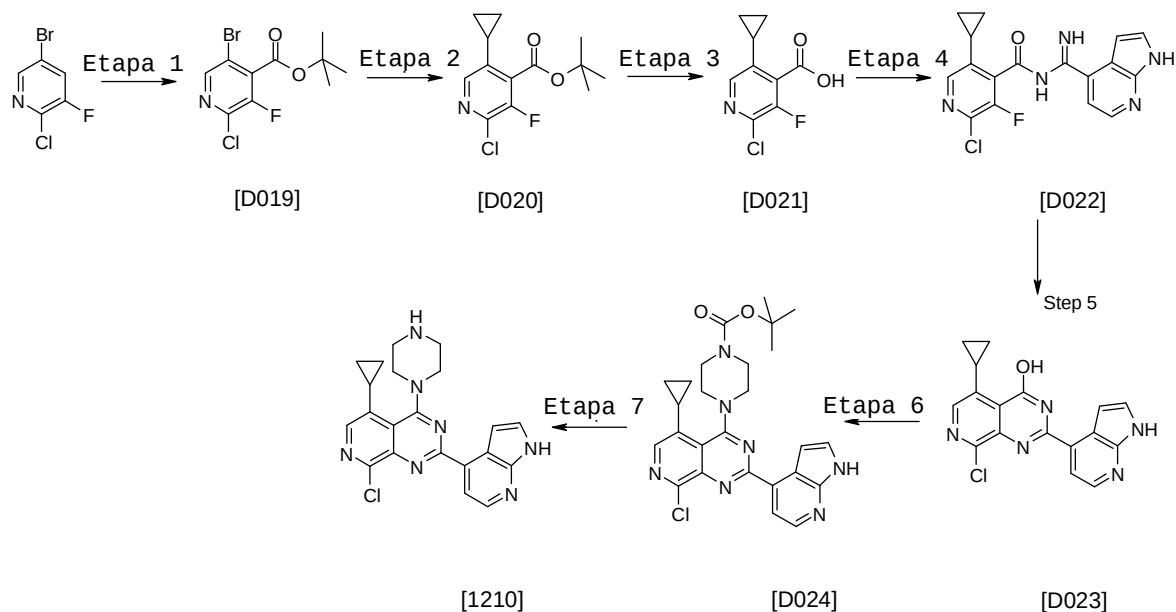
Terciobutil éster do ácido 4-[5-ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [D018]

[01310] Numa solução de 5-ciclopropil-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [D017] (0,47 g, 1,55 mmol) em DMF (25 mL) adicionou-se DIPEA (0,809 mL, 4,65 mmol) e DMAP (5 mg). Depois, adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,563 g, 1,86 mmol) e se agitou a mistura por 2 horas. Depois, adicionou-se N-Boc-piperazina (0,318 g, 1,705 mmol) e se agitou a mistura de um dia para outro. Adicionou-se água (60-70 mL) e se agitou a solução em temperatura ambiente por 15 min. O sólido resultante foi coletado e lavado duas vezes com água. O sólido foi dissolvido em DCM e purificado por cromatografia de coluna (eluente: gradiente de DCM/MeOH em 0% a 10% de MeOH) para produzir o composto título [D018] como uma goma marrom escuro (0,6 g, 82%) que foi usada na etapa seguinte sem qualquer

purificação. Método de LCMS: 5, RT: 5,85 min, MI 472 [M+H].
5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina [1209]

[01311] Numa solução de terciobutil éster do ácido 4-[5-ciclopropil-2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [D018] (0,6 g, 1,27 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se HCl (4N, dioxano, 2 mL) e a suspensão amarelo brilhante resultante foi agitada em temperatura ambiente por 90 min. A solução foi concentrada em pressão reduzida e dissolvida em MeOH e adicionada num cartucho SCX-2 (10 g), lavada com MeOH/DCM (1:1, 40 mL) e MeOH (20mL). Depois, o cartucho SCX-2 foi lavado com amônia (7N em MeOH, 30 mL). As lavagens de amônia foram concentradas a vácuo e o material foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente de eluente DCM/MeOH 0-20% MeOH/DCM). As frações foram combinadas e concentradas em pressão reduzida para produzir o composto título [1009]. Método de LCMS: 5, RT: 2,65 min, MI 372 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 11,82 (brs, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 3,50-3,90 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 4H), 2,66-2,69 (m, 1H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,02-1,06.

Síntese de 8-cloro-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina [1210]



Terciobutil éster do ácido 5-bromo-2-cloro-3-flúor-isonicotínico [D019]

[01312] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3 preparou-se terciobutil éster do ácido 5-bromo-2-cloro-3-flúor-isonicotínico [D019] como um óleo incolor por reação de 5-bromo-2-cloro-3-flúor-piridina, LDA (2M), dicarbonato de terciobutila, e THF. Método de LCMS: 5, RT: 6,25 min, MI 311 [M+H].

Terciobutil éster do ácido 5-ciclopropil-2-cloro-3-flúor-isonicotínico [D020]

[01313] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, terciobutil éster do ácido 5-bromo-2-cloro-3-flúor-isonicotínico reagiu com ácido ciclopropil-borônico para dar o terciobutil éster do ácido 2-cloro-5-ciclopropil-3-flúor-isonicotínico [D020]. Método de LCMS: 5, RT: 6,19 min, MI 272 [M+H].

Ácido 2-cloro-5-ciclopropil-3-flúor-isonicotínico [D021]

[01314] Suspendeu-se terciobutil éster do ácido 2-cloro-5-ciclopropil-3-flúor-isonicotínico [D020] (815 mg, 3,00

mmol) em 2-propanol (9 mL) e se adicionou HCl (5 mL de uma solução 4M em dioxano). Aqueceu-se a mistura reagente a 50°C de um dia para outro. A mistura reagente foi concentrada em pressão reduzida para dar o composto título [D021] (530 mg, 82%) como um sólido cristalino puro que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 0,91 min, MI 216 [M+H].

2-cloro-5-ciclopropil-3-flúor-N-[imino-(1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il)-metil]-isonicotinamida [D022]

[01315] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, reagiu-se o ácido 2-cloro-5-ciclopropil-3-flúor-isonicotínico [D021] com 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina para dar o composto título [D022]. Método de LCMS: 5, RT: 4,45 min, MI 358 [M+H].

8-cloro-5-ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol [D023]

[01316] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, reagiu-se 2-cloro-5-ciclopropil-3-flúor-N-[imino-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-metil]-isonicotinamida [D022] com Cs₂CO₃ para dar o composto título [D023]. Método de LCMS: 5, RT: 4,87 min, MI 306 [M+H].

Terciobutil éster do ácido 4-[8-cloro-5-ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [D024]

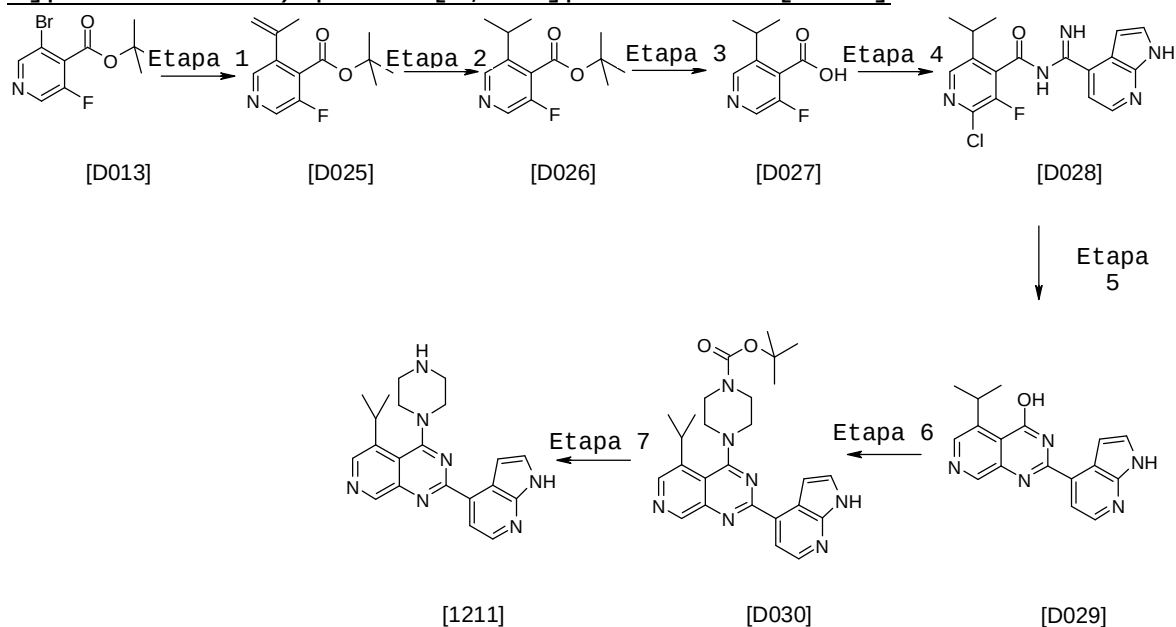
[01317] Seguindo o procedimento descrito no esquema D3, reagiu-se 8-cloro-5-ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [D023] com 1-Boc-piperazina para dar o composto título [D024]. Método de LCMS: 5, RT: 6,05 min, MI 506 [M+H].

8-cloro-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol [2,3-b]

piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina [1210]

[01318] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, reagiu-se terciobutil éster do ácido 4-[8-cloro-5-ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il] -piperazina-1-carboxílico [D024] com HCl 4N em dioxano para dar o composto título [1210]. Método de LCMS: 5, RT: 3,22 min, MI 406 [M+H].

Síntese de isopropil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina [1211]



Terciobutil éster do ácido 3-flúor-5-isopropenil-isonicotínico [D025]

[01319] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, reagiu-se terciobutil éster do ácido 3-bromo-5-flúor-isonicotínico [D013] com pinacol éster do ácido isopropenilborônico (contém fenotiazina como estabilizante, com aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) como catalisador para dar terciobutil éster do ácido 3-flúor-5-isopropenil-isonicotínico [D025]. Método de LCMS: 5, RT: 5,41 min, MI 238

[M+H].

Terciobutil éster do ácido 3-flúor-5-isopropil-isonicotínico
[D026]

[01320] Numa solução de terciobutil éster do ácido 3-flúor-5-isopropenil-isonicotínico [D025] em EtOH adicionou-se formato de amônio e paládio em carvão vegetal (5% peso/peso) e se aqueceu a mistura a 60°C de um dia para outro. Adicionou-se mais formato de amônio e se agitou a mistura a 60°C por mais 45 min. Depois a mistura foi resfriada até temperatura ambiente e agitada de um dia para outro. A mistura foi filtrada a través de filtro celite e lavada com EtOAc. Adicionou-se água ao filtrado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente de ciclo-hexano/AcOEt: 1:0 a 92:8). As frações combinadas foram concentradas em pressão reduzida para dar o composto título [D026] como um óleo amarelo claro (0,34 g, 37%). Método de LCMS: 5, RT: 5,55 min, MI 240 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, CDCl₃) 8,42 (1H, s), 8,35 (1H, s), 3,09 (1H, sept), 1,60 (9H, s), 1,33 (6H, d).

Ácido 3-flúor-5-isopropil-isonicotínico [D027]

[01321] Numa solução de terciobutil éster do ácido 3-flúor-5-isopropil-isonicotínico [D026] (0,335 g, 1,4 mmol) em álcool isopropílico (5 mL), adicionou-se uma solução de HCl (4N em dioxano, 1 mL) e se aqueceu a mistura a 50°C de um dia para outro. LC-MS implica algum progresso, mas não completo. Adicionou-se novamente HCl (4N em dioxano, 1 mL) e se deixou a 50°C de um dia para outro. Como a reação ainda não se completara adicionou-se mais HCl (4N em dioxano, 1 mL) e se deixou por mais ~6-7 horas. Concentrou-se a solução a vácuo

para produzir o composto título [D027] como um sólido cor de marfim que se usou sem qualquer purificação e análise.

3-flúor-N-[imino-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-metil]-5-isopropil-isonicotinamida [D028]

[01322] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, reagiu-se o ácido 3-flúor-5-isopropil-isonicotínico [D027] com 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina para dar 3-flúor-N-[imino-(1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-il)-metil]-5-isopropil-isonicotinamida [D028]. Método de LCMS: 5, RT: 3,67 min, MI 326 [M+H].

5-isopropil-2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [D029]

[01323] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, tratou-se 3-flúor-N-[imino-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-metil]-5-isopropil-isonicotinamida [D028] com Cs₂CO₃ para dar 5-isopropil-2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [D029] como um sólido marrom. Método de LCMS: 5, RT: 4,87 min, MI 306 [M+H].

Terciobutil éster do ácido 4-[5-isopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [D030]

[01324] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, tratou-se 5-isopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [D029] com 1-Boc-piperazina para dar o composto título [D030] como um sólido marrom. Método de LCMS: 5, RT: 5.78 min, MI 474 [M+H].

5-isopropil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina [1211]

[01325] Seguindo o procedimento descrito no Esquema D3, tratou-se o terciobutil éster do ácido 4-[5-isopropil-2-(1H-

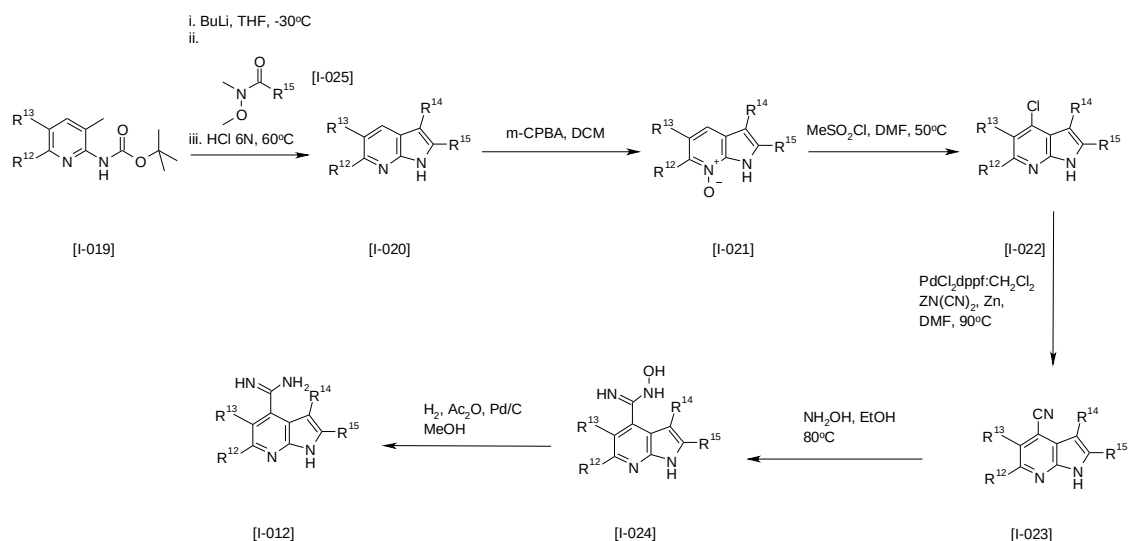
pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico [D030] com HCl 4N para dar o composto título [1211] como um sólido marrom. Método de LCMS: 5, RT: 2,82 min, MI 374 [M+H]. NMR (^1H , 500MHz, CDCl_3) 9,28 (1H, s), 9,0 (1H, br s), 8,61 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,23 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,47 (1H, s), 4,07 (1H, m), 3,86 (2H, m), 3,49 (2H, m), 3,11 (4H, m), 1,25 (6H, d).

Síntese geral de derivados substituídos de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida de fórmula geral [I-012] Esquema D4

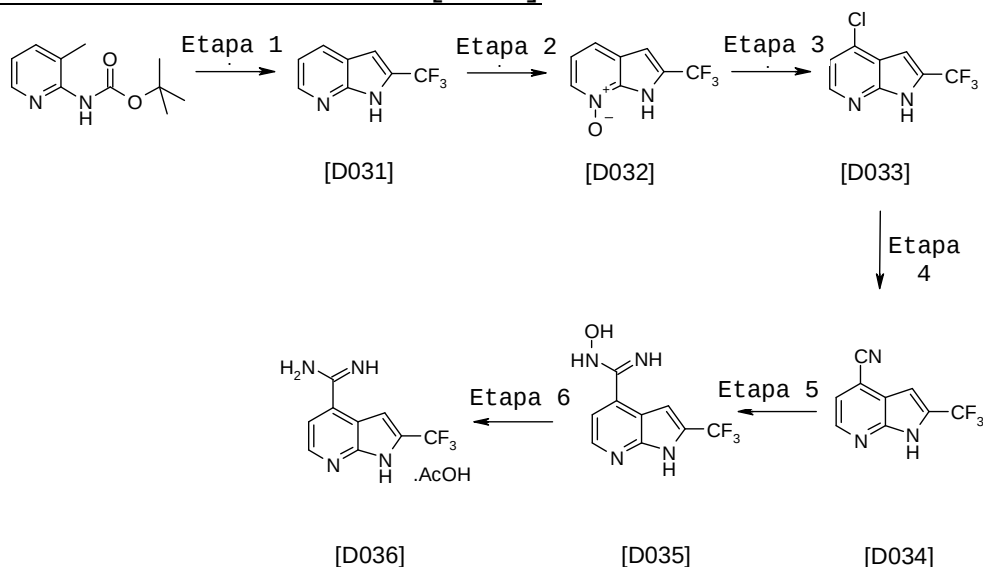
[01326] Prepararam-se os derivados substituídos de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida de fórmula geral [I-012] pela reação de derivado de terciobutil éster do ácido 2-metil piridina-2-il-carbâmico de fórmula geral [I-019] com uma base forte tal como nBuLi, num solvente aprótico polar tal como THF, com um derivado de amida de Weinreb substituída de fórmula geral [I-025] em baixa temperatura seguido por reação com um ácido mineral tal como ácido clorídrico em temperatura elevada para produzir o derivado de 1-H-pirrol[2,3-b]piridina de fórmula geral [I-020], após desenvolvimento da reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna. Depois, o derivado de 1-H-pirrol[2,3-b]piridina de fórmula geral [I-020] foi submetido a uma reação de N-oxidação de piridina com um reagente oxidante tal como mCPBA num solvente tal como DCM. Depois, o derivado de 1-H-pirrol[2,3-b]piridina-7-óxido intermediário de fórmula geral [I-021] reagiu com um agente de cloração tal como cloreto de metanossulfonila, num solvente aprótico polar tal como DMF em temperatura elevada, após desenvolvimento de

reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna. Depois, submeteu-se o derivado de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina intermediário de fórmula geral [I-022] a uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com um cianato tal como cianato de zinco, um catalisador de paládio tal como aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio (II), zinco em pó, num solvente aprótico polar tal como DMF em temperatura elevada, após desenvolvimento da reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna. Depois, o derivado de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila intermediário de fórmula geral [I-023] reagiu com hidroxilamina (50% peso/peso em água) e um solvente prótico polar tal como EtOH em temperatura elevada. Depois, o intermediário N-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida de fórmula geral [I-024] foi submetido a uma reação de hidrogenólise com anidrido acético num solvente prótico polar tal como metanol, um catalisador de paládio tal como paládio sobre carvão vegetal ativado numa atmosfera de gás hidrogênio, para produzir o derivado substituído 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina de fórmula geral [I-012], Esquema D4.

Esquema D4



Síntese de acetato de 2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D036]



Etapa 1: 2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D031]

[01327] Numa solução de terciobutil éster do ácido (3-metil-piridin-2-il)-carbâmico (5 g, 24 mmol) em THF (50 mL) a -30°C adicionou-se BuLi (2,5M, 28,5 mL, 72 mmol) e se aqueceu a mistura reagente até 0°C e se agitou por 90 min. Adicionou-se lentamente uma solução de 2,2,2-triflúor-N-metoxi-N-metil-acetamida (2,9 mL, 24 mmol) em THF (10 mL) e se agitou a reação a 0°C por 3 h. A mistura reagente foi

lentamente tratada com HCl (30 mL, 6M) seguido por aquecimento a 60°C por 18 h. Resfriou-se a mistura reagente, separaram-se as camadas e a camada aquosa foi tornada básica com NaOH (5M) e extraída duas vezes com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas (mais a da primeira extração) foram secadas com MgSO₄, concentradas e se purificou o resíduo por cromatografia de coluna (eluente ciclo-hexano/AcOEt 1/0 a 8/2) para produzir o composto título [D031] como um sólido amarelo (1,2 g, 27%). Método de LCMS: 5, RT: 4,44 min, MI 187 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 14,33 (brs, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H).

7-óxido de 2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D032]

[01328] Numa solução de 2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b] piridina [D031] (1,2 g, 6,45 mmol) em DCM (10 mL), adicionou-se ácido 3-cloro-peroxi-benzoico (1,22 g, 7,09mmol) e se agitou a mistura de um dia para outro. Adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada em pressão reduzida para produzir o composto título [D032] como sólido amarelo (0,82g, 63%) que se usou sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 3,43 min, MI 203 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,34 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,18 (s, 1H).

4-cloro-2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D033]

[01329] Numa solução de 7-óxido de 2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D032] (0,82 g, 4,05 mmol) em DMF (10 mL) a 50°C, adicionou-se, gota a gota, cloreto de metanossulfonila (1,57 mL, 20,28 mmol). A solução foi agitada a 50°C por 3 h. Depois, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e se adicionou água (5mL). Adicionou-se

uma solução 5M de NaOH e o sólido foi coletado, secado usando um azeótropo com tolueno para produzir o composto título [D032] que foi usado sem qualquer purificação. LCMS: 1LCMS5 5,77 min, 221-223 [M+1, padrão Cl].

2-triflúor-metil-1H-pirrol [2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D034]

[01330] Carregou-se um frasco vedável com 4-cloro-2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D033] (0,6 g, 2,72 mmol), aduto em diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio (II) (0,222 g, 0,27 mmol), cianato de zinco (0,958 g, 8,16 mmol), zinco (pó, 0,036 g, 0,54 mmol) e DMF (15 mL). O frasco foi tampado e aquecido a 90°C de um dia para outro. A reação foi despejada em água e extraída com AcOEt. A camada aquosa foi novamente extraída com AcOEt e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água e salmoura e secadas com MgSO₄ para produzir o composto título [D043] que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 4,98 min, MI 212 [M+H].

N-hidroxi-2-triflúor-metil-1H-pirrol [2,3-b]piridina-4-carboxamida [D035]

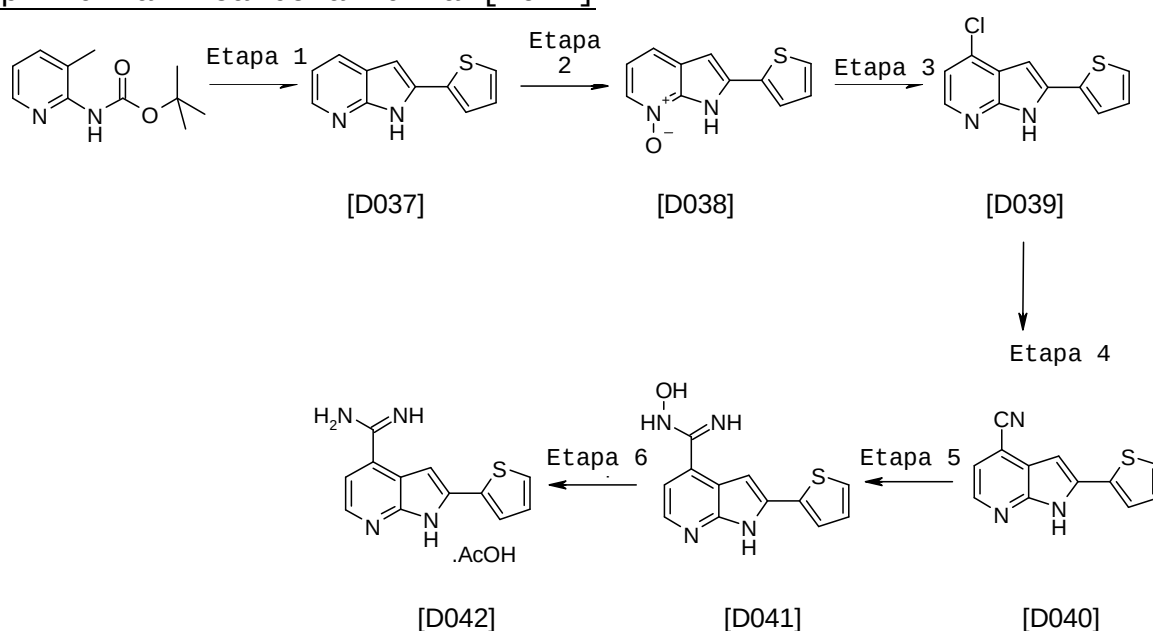
[01331] Uma mistura de 2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D034] (0,68 g, 3,22 mmol) e hidroxilamina (50% peso/peso em água, 0,205 mL, 6,44 mmol) e EtOH (5 mL) foi aquecida a 80°C de um dia para outro. Depois, evaporou-se o solvente e a mistura foi secada duas vezes num azeótropo com tolueno a vácuo para produzir o composto título [D035] como um sólido amarelo (0,78 g, 99%) que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 2,22 min, MI 245 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d₆-DMSO): 13,14 (brs, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56

(d, 1H), 6,27 (s, 2H).

2-triflúor-metil-1H-pirrol [2,3-b]piridina-4-carboxamida;
combinado com ácido acético [D036]

[01332] Numa suspensão de N-hidroxi-2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D035] (0,43 g, 1,76 mmol) em MeOH (10 mL) adicionou-se, gota a gota, anidrido acético (0,175 mL, 1,85 mmol) em temperatura ambiente. Agitou-se a suspensão por 15 min e se adicionou paládio sobre carvão vegetal (5% peso/peso, 0,1 g). O recipiente foi selado e se borbulhou hidrogênio (balão) na mistura por 10 min e se deixou agitando em temperatura ambiente e em atmosfera de hidrogênio de um dia para outro. A mistura foi filtrada através de celite e concentrada a vácuo para produzir o composto título [D036] como um sólido amarelo (0,51 g, 100%) que foi usado sem qualquer purificação. Método de LCMS: 5, RT: 4,45 min, MI 229 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 1,79 (s, 3H, CH₃CO₂H), 8,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,03 (s, 1H).

Síntese do sal acetato de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]
piridina-4-carboxamida [D042]



2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D037]

[01333] Seguindo procedimento descrito na etapa 1 do Esquema D4 preparou-se 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D037] por reação de terciobutil éster do ácido (3-metil-piridin-2-il)-carbâmico, metoxi-metil-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico, BuLi e THF para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 4,79 min, MI 201 [M+H].

7-óxido de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D038]

[01334] Seguindo o procedimento descrito na etapa 2 do Esquema D4, preparou-se 7-óxido de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D038] por reação de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D037], mCPBA e DCM para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 3,38 min, MI 217 [M+H].

4-cloro-2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D039]

[01335] Seguindo o procedimento descrito na etapa 3 do Esquema D4 preparou-se 4-cloro-2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D039] por reação de 7-óxido de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D038], cloreto de metanossulfonila e DMF para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 6,05 min, MI 235 [M+H].

2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D040]

[01336] Seguindo o procedimento descrito na etapa 4 do Esquema D4, preparou-se 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D040] pela reação de 4-cloro-2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D039], PdCl₂dppf:CH₂Cl₂, cianato de zinco, zinco em pó e DMA para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 5,28 min, MI 226 [M+H].

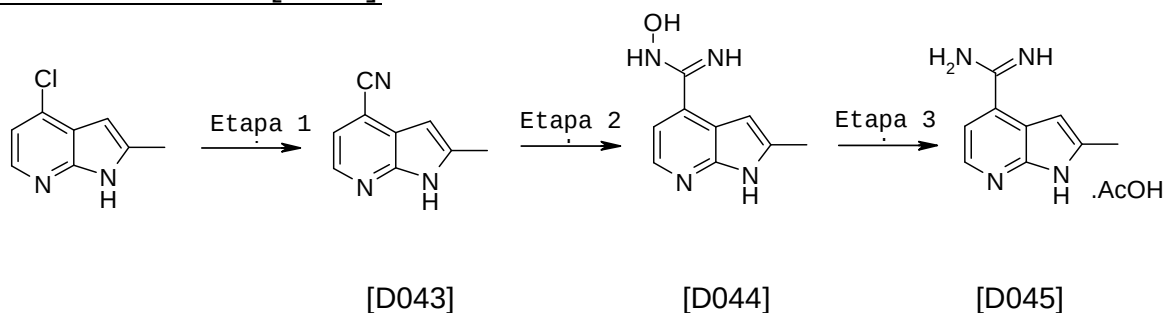
N-hidroxi-2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D041]

[01337] Seguindo o procedimento descrito na etapa 5 do Esquema D4, preparou-se N-hidroxi-2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D041] pela reação de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D040], hidroxilamina e EtOH para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 2,38 min, MI 259 [M+H].

Sal acetato de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D042]

[01338] Seguindo o procedimento descrito na etapa 6 do Esquema D4, preparou-se o sal acetato de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D042] por reação de N-hidroxi-2-tiofen-2-il-1H-pirrol [2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D041], anidrido acético, Pd/C, hidrogênio e MeOH para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 4,45 min, MI 243 [M+H].

Síntese do sal acetato de 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D045]



2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D043]

[01339] Seguindo o procedimento descrito na etapa 4 do Esquema D4, preparou-se 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D043] pela reação de 4-cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, PdCl₂dppf:CH₂Cl₂, cianato de zinco,

zinco em pó e DMA para dar o composto título como um sólido branco. Método de LCMS: 5, RT: 4,17 min, MI 158 [M+H].

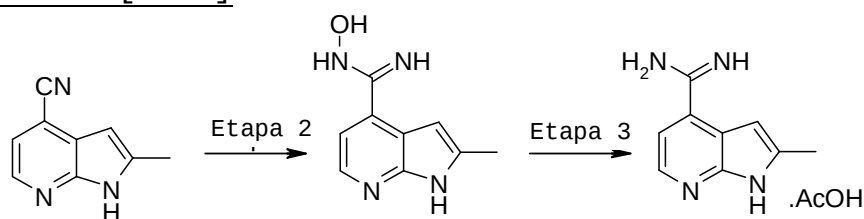
N-hidroxi-2-metil-1H-pirrol [2,3-b]piridina-4-carboxamida [D044]

[01340] Seguindo o procedimento descrito na etapa 5 do Esquema D4, preparou-se N-hidroxi-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida pela reação de 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D043], hidroxilamina e EtOH para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 1,92 min, MI 191 [M+H].

Sal acetato de 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D045]

[01341] Seguindo o procedimento descrito na etapa 6 do Esquema D4, preparou-se o sal acetato de 2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D042] por reação de N-hidroxi-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D044], anidrido acético, Pd/C, hidrogênio e MeOH para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 2,44 min, MI 175 [M+H].

Síntese de sal acetato de 2-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D047]



[D046]

[D047]

N-hidroxi -1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D047]

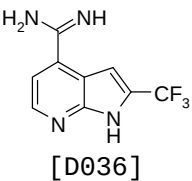
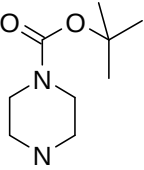
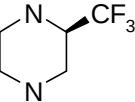
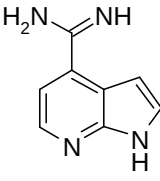
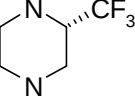
[01342] Seguindo o procedimento descrito na etapa 5 do Esquema D4, preparou-se N-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-

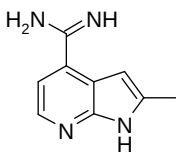
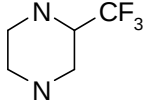
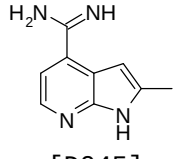
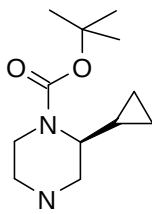
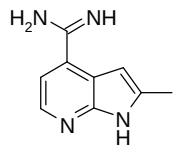
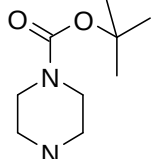
carboxamidina pela reação de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila, hidroxilamina e EtOH para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 1,24 min, MI 162 [M+H].

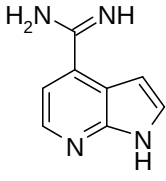
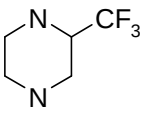
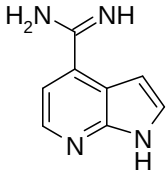
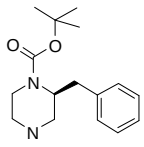
Sal acetato de 2-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D047]

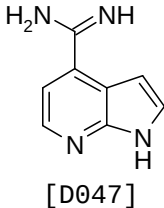
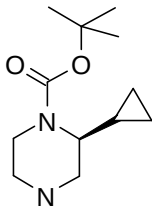
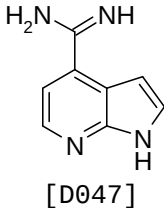
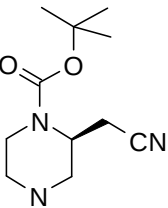
[01343] Seguindo o procedimento descrito na etapa 6 do Esquema D4, preparou-se o sal acetato de 2-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D047] por reação de N-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina, anidrido acético, Pd/C, hidrogênio e MeOH para dar o composto título como um sólido amarelo. Método de LCMS: 5, RT: 1,23 min, MI 161 [M+H]. NMR (¹H, 500MHz, d6-DMSO) 8,38 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,58 (1H, d), 1,80 (8H, s).

[01344] Seguindo os procedimentos descritos em Exemplo AZA-9, prepararam-se os compostos seguintes a partir do ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico:

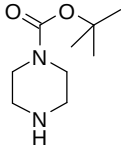
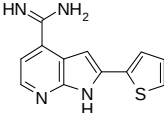
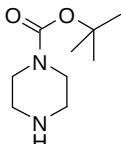
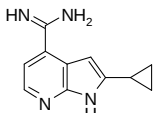
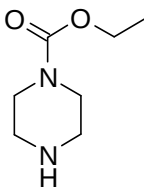
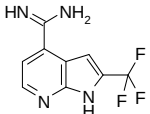
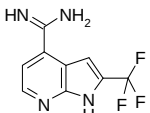
Ex	SM [I-013]	Amidina [I-014]	Amina [I-017]	Análise		Nome
				LCMS	NMR	
1212	[D015]	 [D036]		Método 5: RT: 3,59 min, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500 MHz) 13,17 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,10-3,77 (m, 8H), 2,75-2,69 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H)	[5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1213	[D015]	 [D047]		Método 5: RT: 5,02 min, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,49 (1H, br, s), 9,10 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,16 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5 Hz), 7,57 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 3,3, 1,9 Hz) 4,43 (1H, br, d, J = 12,8 Hz), 4,01 - 3,96 (1H, m), 3,77 - 3,72 (1H, m), 3,48 - 3,38 (2H, m), 3,10 - 3,07 (1H, m), 2,93 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,70 (1H, m), 1,34 - 1,20 (2H, m), 1,08 - 0,96 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-((R)-3-trifluorometil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1214	[D015]	 [D047]		Método 5: RT: 5,03 min, MI: 440 [M+H]	(¹ H, 400MHz, d6-DMSO 90°C) 11,49 (1H, brs), 9,10 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,57 (1H, t), 7,46 (1H, dd) 4,43	5-Ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-((S)-3-trifluor-

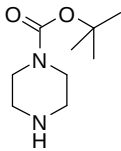
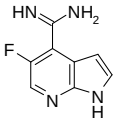
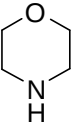
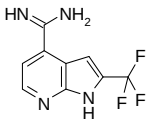
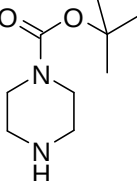
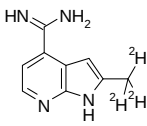
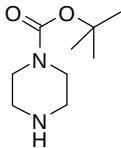
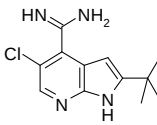
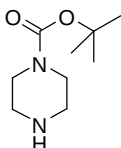
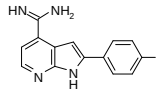
					(1H, br, d), 4,01 - 3,96 (1H, m), 3,77 - 3,72 (1H, m), 3,48 - 3,38 (2H, m), 3,10 - 3,07 (1H, m), 2,93 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,70 (1H, m), 1,34 - 1,20 (2H, m), 1,08 - 0,96 (2H, m)	metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1215	[D015]	 [D045]		Método 5: RT: 5,27 min, MI: 454 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz), 11,67 (brs, 1H), 9,07 (brs, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,72-4,18 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 1H), 3,85-3,61 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18-2,72 (m, 4H), 1,33-1,14 (m, 2H), 1,06-0,95 (m, 1H)	5-Ciclopropil-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-trifluorometil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1216	[D015]	 [D045]		Método 5: RT: 3,20 min, MI: 426 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 11,68 (brs, 1H), 9,07 (brs, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,34-4,08 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,18-2,84 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,04-0,88 (m, 3H), 0,60-0,25 (m, 5H)	5-Ciclopropil-4-((S)-3-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1217	[D015]	 [D045]		Método 5: RT: 2,80 min, MI: 386 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-DMSO) 11,64 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,08 (m muito	5-Ciclopropil-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-

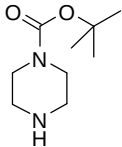
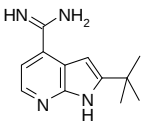
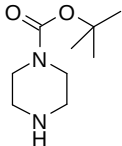
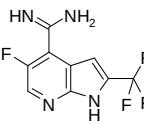
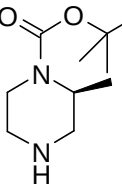
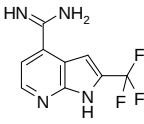
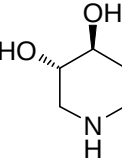
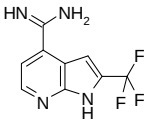
					amplo, 4H), 2,87-2,92 (m, 4H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,22-1,26 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H)	1-il-pirido[3,4-d]pirimidi-na
1218	[D015]	 [D047]		Método 5: RT: 5,03 min, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO, 90°C) 11,49 (1H, br, s), 9,10 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,16 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5 Hz), 7,57 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 3,3, 1,9 Hz) 4,43 (1H, br, d, J = 12,8 Hz), 4,01 - 3,96 (1H, m), 3,77 - 3,72 (1H, m), 3,48 - 3,38 (2H, m), 3,10 - 3,07 (1H, m), 2,93 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,70 (1H, m), 1,34 - 1,20 (2H, m), 1,08 - 0,96 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-trifluorometil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidi-na
1219	[D015]	 [D047]		Método 5: RT: 3,53 min, MI: 462 [M+H]	¹ H, 500MHz, d ₆ -DMSO) 11,47 (1H, brs), 9,05 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,56 - 7,55 (1H, br, m), 7,43 (1H, d), 7,34 - 7,30 (2H, m), 7,27 - 7,24 (3H, m), 4,27 (1H, dr, d), 4,20 - 4,17 (1H, m), 3,39 - 3,33 (1H, m), 3,21 - 3,17 (1H, m), 3,14 - 3,04 (2H, m), 2,96 - 2,82 (2H, m), 2,77 - 2,72 (1H, m), 2,63 - 2,56 (1H, m), 1,23 - 1,15 (2H, m), 0,94 - 0,87 (2H, m)	4-((S)-3-Benzil-piperazin-1-il)-5-ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidi-na

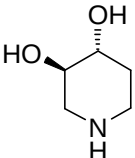
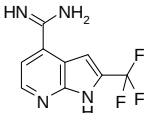
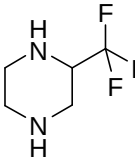
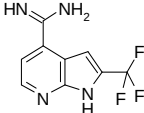
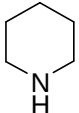
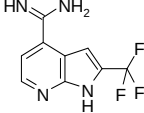
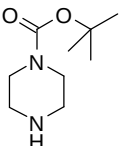
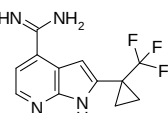
1220	[D015]	 [D047]		Método 5: RT: 3,09 min, MI: 412 [M+H]	(1H, 500MHZ, d6-DMSO) 11,52 (1H, s, brs), 9,13 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,47 (1H, d), 4,44 - 4,41 (1H, br, m), 4,28 - 4,24 (1H, br, m), 3,74 - 3,68 (1H, br, m), 3,60 - 3,53 (1H, m), 3,36 - 3,33 (1H, m), 3,14 - 3,07 (1H, m), 2,80 - 2,68 (2H, m), 1,30 - 1,24 (2H, m), 1,12 - 1,04 (2H, m), 1,02 - 0,97 (1H, m), 0,66 - 0,59 (3H, m), 0,46 - 0,41 (1H, m)	5-Ciclopropil-4-((S)-3-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidi-na
1221	[D015]	 [D047]		Método 5: RT: 2,94 min, MI: 411 [M+H]	(1H, 400MHZ, d6-DMSO 90°C) 11,46 (1H, brs), 9,08 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,57 - 7,55 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 4,34 - 4,32 (1H, m), 4,13 - 4,10 (1H, m), 3,31 - 3,25 (1H, m), 3,21 - 3,16 (1H, m), 3,11 - 3,01 (2H, m), 2,95 - 2,86 (2H, m), 2,72 - 2,69 (1H, m), 2,61 - 2,58 (1H, m), 1,30 - 1,23 (2H, m), 1,03 - 0,98 (2H, m)	{(S)-4-[5-Ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazin-2-il}-acetonitrila

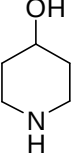
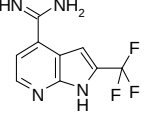
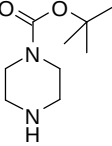
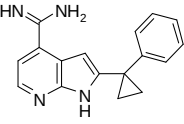
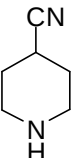
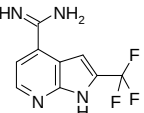
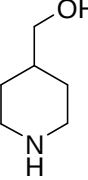
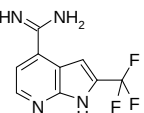
[01345] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com a síntese geral mostrada no Esquema [B4]

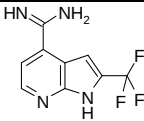
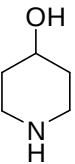
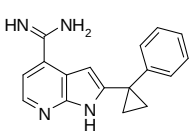
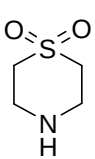
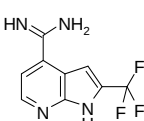
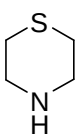
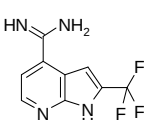
Ex	Amina 1	Amidina 2	Análise		Nome
			LCMS	NMR	
1222			método 5: RT 3,59 min, MI: 454 [MH+]	(CDCl ₃ , 500MHz), 12,06 (brs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,02 -3,61 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,80-2,74 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,05-1,01	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1223			método 5: RT 3,21 min, MI: 412 [MH+]	¹ H NMR (400 MHz, 90°C, d ₆ -DMSO) 11,27 (1H, br s), 9,04 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,10 (1H, s), 3,74 - 3,72 (4H, m), 2,95 - 2,92 (4H, m, sobrepondo com sinal de água), 2,74 - 2,67 (1H, m), 2,18 - 2,12 (1H, m), 1,28 - 1,23 (2H, m), 1,09 - 1,04 (2H, m), 1,00 - 0,96 (2H, m), 0,95 - 0,91 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-(2-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
1224			método 5: RT 4,98 min, MI: 512 [MH+]	(DMSO) 13,11 (brs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,95-3,55 (m, 8H), 1,26- 1,17 (m, 2H), 1,56-1,00 (m, 2H)	Etil éster do ácido 4-[5-ciclopropil-2-(2-trifluórmetil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico
1225	--		método 5: RT 5,77 min, MI: 372 [MH+]	(DMSO) 8,97 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 2H), 0,97-0,92 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-(2-trifluórmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

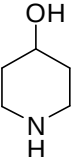
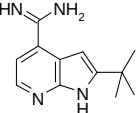
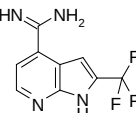
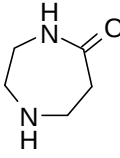
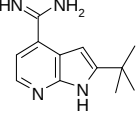
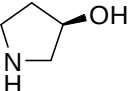
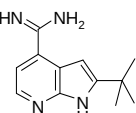
1226			método 5: RT 2,10 min, MI: 390 [MH+]	1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,92 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,12 (1H, s), 7,65 (1H, t, J = 2,9 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 3,4, 2,0 Hz), 3,84 - 3,49 (4H, br m), 2,85 (4H, br s), 2,67 - 2,62 (1H, m), 1,29 - 1,26 (2H, m), 1,07 - 1,04 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
1227			método 5: RT 6,01 min, MI: 441 [MH+]	(DMSO) 13,11 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,80-3,60 (m, 8H), 2,72-2,67 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H),	5-Ciclopropil-4-morfolin-4-il-2-(2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1228			método 5: RT 2,16 min, MI: 389 [MH+]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,28 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,11 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 1,5 Hz), 3,74 - 3,72 (4H, m), 2,95 - 2,93 (4H, m, sobrepondo com sinal de água), 2,74 - 2,69 (1H, m), 1,28 - 1,23 (2H, m), 1,01 - 0,97 (2H, m)	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(2-trideuterio-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1229			método 5: RT 3,44 min, MI: 462 [MH+]	1H NMR (d6-DMSO, 500MHz), 11,87 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,11 (1H, s), 3,75-3,55 (4H, m), 2,82 (4H, br s), 2,64-2,59 (1H, m), 1,27 (2H, ddd), 1,05 (2H, ddd)	2-(2-terciobutil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
1230			método 5: RT: 4,02 min, MI: 466 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 9,13 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,07 - 8,03 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,32 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,78 - 3,76 (4H, m), 2,97 - 2,94 (4H, m, sobrepondo com sinal de	5-Ciclopropil-2-[2-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

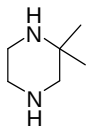
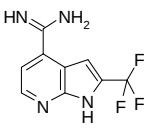
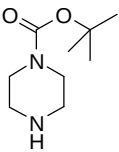
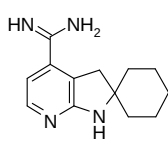
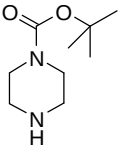
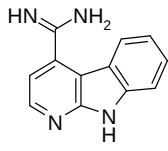
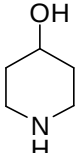
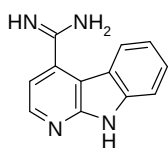
				água), 2,77 - 2,70 (1H, m), 1,30 - 1,25 (2H, m), 1,02 - 0,98 (2H, m)	
1231			método 5: RT: 3,51min, MI: 428 [M+H]	(1H, d6-DMSO, 500MHz) 11,71 (1H, br s), 9,03 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,18 (1H, d), 3,81 (2H, v br s), 3,62 (2H, v br s), 2,90 (4H, br s), 2,70-2,65 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,28-1,22 (2H, m), 1,04-1,01 (2H, dt)	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
1232			método 5: RT: 2,48 min, MI: 458 [MH+]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 9,02 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,18 (1H, s), 7,51 - 7,49 (1H, m), 3,74 - 3,72 (4H, m), 2,92 - 2,89 (4H, m), 2,68 - 2,62 (1H, m), 1,31 - 1,26 (2H, m), 1,04 - 1,01 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-(5-flúor-2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
1233			método 5: RT: 3,63min, MI=454 [M+H]		5-Ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-2-(2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1234			471,1 (M+H)	(CDCl ₃) 13,11 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,09-4,67 (m, 1H), 4,67-4,17 (m, 2H), 4,03-3,68 (m, 4H), 3,68-3,38 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,06 (br s, 1H), 1,70 (br s, água), 1,49-0,80 (m, 4H)	(+/-)-(cis)-1-[5-Ciclopropil-2-(2-triflúor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol

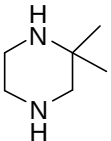
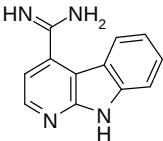
1235			471,1 (M+H)	(CDCl ₃): 13,09 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,22-4,71 (m, 2H), 4,22-3,74 (m, 3H), 3,62-3,34 (m, 3H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,30-1,81 (m, 1H), 1,71-1,13 (m, 3H), 1,12-0,95 (m, 2H)	(+/-)- (trans)-1-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidina-3,4-diol
1236			método 5: RT: 4,74min, MI 508 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13,14 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,70-4,21 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,87-3,46 (m, 2H), 3,19-2,96 (m, 3H), 1,37-1,17 (m, 2H), 1,14-0,96 (m, 2H)	5-Ciclopropil-4-(3-trifluór-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1237			439,49		5-Ciclopropil-4-piperidin-1-il-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1238			método 5: RT: 5,31 min, MI 480 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,66 (1H, br s), 9,04 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,55 (1H, s), 3,76 - 3,73 (4H, m), 2,94 - 2,91 (4H, m, parcialmente encoberto por sinal de água), 2,73 - 2,66 (1H, m), 1,49 - 1,48 (2H, m), 1,47 - 1,46 (2H, m), 1,29 - 1,24 (2H, m), 1,01 - 0,97 (2H, m)	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(1-trifluór-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina

1239			método 5: RT 6,34min, MI=455 [M+H]	(DMSO), 13,12 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,68-3,40 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,67-1,39 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,17-0,99 (m, 4H)	1-[5- Ciclopropil-2- (2-trifluor- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-piperidin- 4-ol
1240			método 5: RT: 3,82 min, MI: 488 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6- DMSO, 90 °) 11,28 (1H, br s), 8,96 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,09 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,45 - 7,43 (2H, m), 7,38 - 7,34 (2H, m), 7,29 - 7,26 (1H, m), 7,02 (1H, m), 3,63 - 3,60 (4H, m), 2,88 - 2,85 (4H, m), 2,70 - 2,64 (1H, m), 1,60 - 1,57 (2H, m), 1,40 - 1,37 (2H, m), 1,27 - 1,22 (2H, m), 1,00 - 0,96 (2H, m)	5-Ciclopropil- 2-[2-(1-fenil- ciclopropil)- 1H-pirrol[2,3- b]piridin-4- il]-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidina
1241			método 5: RT 5,38min, MI= 464 [M+H]	(DMSO, 90°C), 12,78 (brs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 2H)	1-[5- Ciclopropil-2- (2-trifluor- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]- piperidina-4- carbonitrila
1242			método 5: RT: 5,29min, MI=469 [M+H]	(DMSO, 90°C), 12,76 (brs, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 4,38-4,35 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 3,37-3,28 (m, 4H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,02-0,98 (m, 2H)	{1-[5- Ciclopropil-2- (2-trifluor- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-piperidin- 4-il}-metanol
1243			método 5: RT	(DMSO, 90°C), 9,03 (s, 1H), 8,60 (d, 1H),	{1-[5- Ciclopropil-2-

			4,57min, MI: 441 [M+H]	8,26 (d, 1H)m, 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,26 (dd, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,97-0,93 (m, 2H)	(2-trifluór- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-azetidin- 3-il}-metanol
1244			método 5: RT = 5,05 min, MI: 503 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,27 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,26(1H, d, J = 5,1 Hz), 8,09 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,45 - 7,42 (2H, m), 7,37 - 7,34 (2H, m), 7,29 - 7,25 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,40 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,01 - 3,95 (2H, m), 3,83 - 3,77 (1H, m), 3,45 - 3,38 (2H, m), 2,66 - 2,61 (1H, m), 1,90 - 1,83 (2H, m), 1,59 - 1,49 (4H, q e m sobrepondo-se), 1,39 - 1,37 (2H, m), 1,26 - 1,21 (2H, m), 0,99 - 0,95 (2H, m)	1-{5- Ciclopropil-2- [2-(1-fenil- ciclopropil)- 1H-pirrol[2,3- b]piridin-4- il]- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il}-piperidin- 4-ol
1245			método 5: RT 4,51min, MI: 489 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13,15 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,41-4,01 (m, 4H), 3,41-3,34 (m, 4H), 2,73-2,66 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H)	5-Ciclopropil- 4-(1,1-dioxo- 1λ ⁶ - tiomorfolin-4- il)-2-(2- trifluór- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidina
1246			método 5: RT 5,95min, MI=457 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13,12 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,09-4,01 (m, 4H), 2,83-2,73 (m, 4H), 2,63-2,57 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 2H)	5-Ciclopropil- 4-tiomorfolin- 4-il-2-(2- trifluór- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidina

1247			método 5: RT: 5,61 min, MI: 443 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,31 (1H, br s), 9,03 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,11 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,24 - 7,23 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,18 - 4,08 (2H, m), 3,88 - 3,83 (1H, m), 3,60 - 3,53 (2H, m), 2,71 - 2,65 (1H, m), 1,95 - 1,91 (2H, m), 1,65 - 1,57 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,28 - 1,23 (2H, m), 1,00 - 0,96 (2H, m)	1-[2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol
1248			método 5: RT: 5,62min, MI: 411 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13,09 (brs, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (t, 4H), 2,43-2,33 (m, 3H), 1,31-1,24 (m, 2H), 0,99-0,92 (m, 2H)	4-Azetidin-1-il-5-ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
1249			método 5: RT: 1,76 min, MI: 456 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,31 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,15 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,29 - 7,26 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,03 - 4,00 (2H, m), 3,96 - 3,94 (2H, m), 3,39 - 3,35 (2H, m), 2,77 - 2,74 (2H, m), 2,65 - 2,58 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,28 - 1,23 (2H, m), 0,99 - 0,95 (2H, m)	1-[2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1,4]diazepan-5-ona
1250			método 5: RT: 4,78 min, MI: 429 [M+H]	1H NMR (500MHz, d6-DMSO), 11,67 (1H, br d, J = 1,8 Hz), 8,92 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,07 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,95 (1H, br, J = 2,9 Hz), 4,35 (1H, br s), 4,19 - 4,13 (1H, m), 4,09 - 4,04 (1H, s), 3,77 - 3,72 (1H, m), 3,48	(R)-1-[2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ol

				(1H, d, J = 11,3 Hz), 2,35 - 2,28 (1H, m), 2,05 - 1,98 (1H, m), 1,90 - 1,86 (1H, m), 1,34 - 1,29 (1H, m), 1,20 - 1,14 (1H, m), 1,20 - 1,14 (1H, m), 1,04 - 0,99 (1H, m), 0,94 - 0,89 (1H, m)	
1251			método 5: RT: 3,79min, MI: 468 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 13,10 (brs, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,02-3,75 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 2H), 1,29-0,70 (m, 10H)	5-Ciclopropil- 4-(3,3- dimetil- piperazin-1- il)-2-(2- trifluor- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidina
1252			442	¹ H NMR (400 MHz, d6- DMSO, 90°C) 8,96 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,42 (1H, s), 3,70 - 3,67 (2H, m), 3,09 - 3,106 (2H, m), 2,90 - 2,88 (2H, m), 2,70 - 2,66 (3H, m), 1,73 - 1,58 (7H, m), 1,55 - 1,45 (4H, m), 1,28 - 1,20 (3H, m), 0,99 - 0,95 (2H, m)	4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)espiro[1,3- diidropirrol[2 ,3-b]piridine- 2,1'-ciclo- hexano]
1253			422 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 12,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,68 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,77 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,14 (m, 2H)	4-(5- Ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-9H- pirido[2,3- b]indol
1254			437 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 12,12 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,0 Hz) 8,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,56	1-[5- Ciclopropil-2- (9H- pirido[2,3- b]indol-4-il)- pirido[3,4- d]pirimidin-4-

				(d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,58 (br s, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,21 (m, 2H)	il]-piperidin-4-ol
1255			450 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,05 (br s, 2H), 8,67 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,01-1,48 (m, 10H)	4-[5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol

Exemplo 1253. Sal triflúor-acetato de 4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol

[01346] 1253a) Uma mistura de 4-cloro-9H-pirido[2,3-b]indol (1,31 g, 6.46 mmol), cianeto de zinco (1,21 g, 10,3 mmol), zinco (0,145 g, 2,22 mmol), tris(dibenzilideno-acetona)di-paládio(0) (0,479 g, 0,523 mmol) e 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (0.375 g, 0.676 mmol) em N,N-dimetil-formamida (27 mL) secada azeotropicamente (xileno) foi desgaseificada a vácuo, depois aquecida a 100°C em atmosfera de argônio de um dia para outro. A mistura foi resfriada e despejada em água/acetato de etila (2:1, 150 mL). As camadas foram separadas, a camada aquosa extraída com acetate de etila (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram diluídos com hexano (15 mL) e salmoura (100 mL). A suspensão fina de sólidos foi removida por filtração da camada aquosa através de celite e lavada com metanol e acetato de etila. Os extratos orgânicos e o enxague aquoso/orgânico foram combinados, separados e a camada

orgânica lavada com salmoura adicional (100 mL), secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo sobre sílica gel (12 g) antes de purificação em sílica gel (80 g, 5-35% de acetato de etila/hexano). Isolou-se 9H-pirido[2,3-b]indol-4-carbonitrila como um sólido amarelo (0,830 g, rendimento de 66%). LCMS (ESI): 194 (M+H)⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,45 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,64 (m, 2H), 7,40 (m, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 151,6, 146,2, 139,7, 128,6, 121,1, 120,5, 117,9, 116,9, 116,7, 114,1, 112,0, 109,8.

[01347] 1253b) Adicionou-se hexametil-dissilazida de lítio em tetraidrofurano (1,0M, 7,0 mL, 7,0 mmol) numa suspensão de 9H-pirido[2,3-b]indol-4-carbonitrila (0,422 g, 2,18 mmol) em tetraidrofurano (12,0 mL, 148 mmol) em temperatura ambiente numa atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se mais hexametil-dissilazida de lítio em tetraidrofurano (1,0M, 7 mL) em 48 h para completar a reação. Após agitação por 72 h, a mistura foi diluída com água (50 mL) e os sólidos resultantes foram coletados por filtração, lavados com água e secados num funil de Buchner e a vácuo. Isolou-se 9H-pirido[2,3-b]indol-4-carboxamidina como sólido bege (0,297 g, rendimento de 65%) e se usou sem qualquer purificação. LCMS (ESI): 211 (M+H)⁺.

[01348] 1253c) Combinaram-se 9H-pirido[2,3-b]indol-4-carboxamidina (0,295 g, 1,40 mmol), hexaflúor-fosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)urônio (0,806 g, 2,12 mmol), ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico (0,320 g, 1,76 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (0,750 mL, 4,30 mmol) em N,N-dimetil-formamida (8.0 mL) e se agitou por

90 min. A mistura foi despejada em acetato de etila (50 mL) e lavada com água (2 x 5 mL). A lavagem aquosa combinada foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) que foi combinada com o primeiro extrato orgânico, lavada com salmoura (30 mL), secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O composto 3-ciclopropil-5-flúor-N-[imino-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-metil]-isonicotinamida bruto foi combinado com carbonato de cézio (0,914 g, 2,81 mmol) em N,N-dimetil-formamida (14,0 mL) e aquecido a 90°C numa atmosfera de nitrogênio de um dia para outro. A mistura foi concentrada a vácuo sobre sílica gel (4,5 g), depois purificada (sílica gel 40 g, 0-10% MeOH/DCM) para produzir 5-ciclopropil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-3H-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ona (0,230 g; rendimento= 46.4%). LCMS (ESI): 354 (M+H)⁺.

[01349] 1253d) Uma mistura de 5-ciclopropil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-yl)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (18 mg, 0,051 mmol), cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (17,5 mg, 0,0578 mmol), 4-dimetilamino-piridina (1,0 mg, 0,0082 mmol) e trietilamina (35,0 µL, 0,251 mmol) em N,N-dimetil-formamida (1,00 mL) foi agitada numa atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente por 1 h; depois, adicionou-se uma solução de piperazina (74,0 mg, 0,859 mmol) em N,N-dimetil-formamida (1,0 mL) e a agitação continuou por 3 h. A mistura foi concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativo (0-45% acetonitrila/água, 0,1% de ácido trifluor-acético) para dar o sal trifluor-acetato de 4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol (10,0 mg; rendimento= 37%;) como um liofilizado amarelo. LCMS (ESI): 422 (M+H)⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,68 (d, 1H, J

= 8,4 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,68 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,77 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).

Exemplo 1254. Sal triflúor-acetato de 1-[5-ciclopropil-2-(9H-pirido [2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol

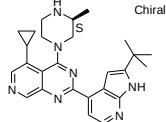
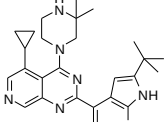
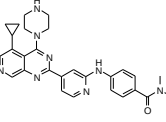
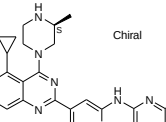
[01350] De modo análogo ao Exemplo 1253d, 5-ciclopropil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-3H-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ona (44,0 mg, 0,124 mmol) reagiu com piperidin-4-ol (34,0 mg, 0,336 mmol) para dar o sal triflúor-acetato de 1-[5-ciclopropil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol (32 mg; rendimento= 47%) como um liofilizado amarelo. LCMS (ESI): 437 (M+H)⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,12 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 5,0 Hz) 8,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,58 (br s, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,21 (m, 2H).

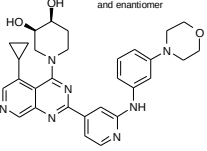
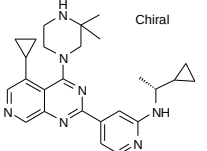
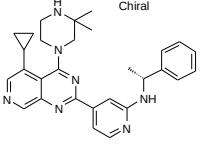
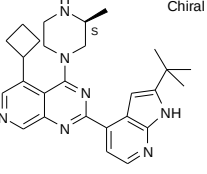
Exemplo 1255. Sal triflúor-acetato de 4-[5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol

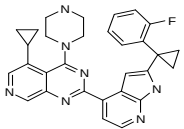
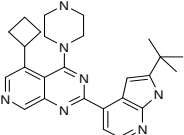
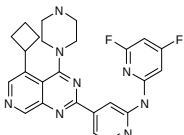
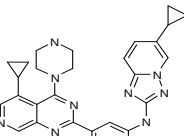
[01351] De modo análogo ao Exemplo 1253d, 5-ciclopropil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (52,5 mg, 0,148 mmol) reagiu com 2,2-dimetil-piperazina (31,4 mg, 0,275 mmol) para dar o sal triflúor-acetato de 4-[5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol (17,5 mg; rendimento= 21%) como um liofilizado amarelo. LCMS (ESI): 450 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,05

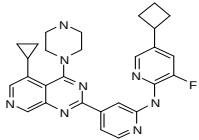
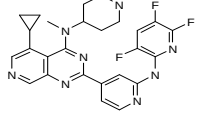
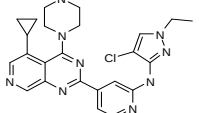
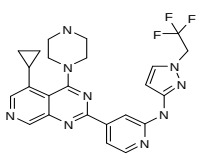
(br s, 2H), 8,67 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 5,1 Hz) 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,01-1,48 (m, 10H).

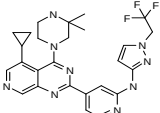
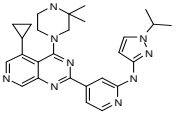
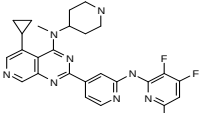
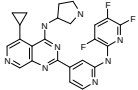
[01352] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com as sínteses gerais mostradas em qualquer um dos esquemas providos acima usando procedimentos, materiais de partida e intermediários análogos.

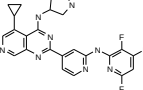
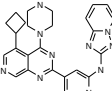
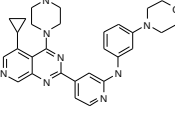
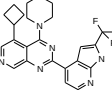
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2001		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,66 min, MI: 442 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,32 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,21 - 4,16 (2H, m), 3,23 - 3,16 (1H, m), 3,06 - 3,01 (1H, m), 2,94 - 2,82 (3H, m), 2,74 - 7,66 (1H, m), 1,28 - 1,23 (2H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,02 - 0,98 (2H, m)	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2002		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,75 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,38 (1H, br s), 9,11 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,21 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,3 Hz) 3,97 - 3,94 (2H, m), 3,89 (2H, s), 3,35 - 3,32 (2H, m), 2,67 - 2,60 (1H, m), 1,31 - 1,26 (8 H, m), 1,05 - 1,00 (2H, m)	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2003		[B4]	Método 5: RT: 3,05 min, MI: 495,42 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,06 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 7,38 (2H, d), 3,92 (4H, s, br), 3,32 (4H, s, br), 2,97 (6H, s), 2,70 - 2,66 (1H, m), 1,26-1,24 (2H, m), 1,08-1,07 (2H, m)	4-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-N,N-dimetil-benzamida
2004		[B4]	Método 5: RT: 2,74 min, MI: 493 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10,13 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,93 (2H, s), 8,48 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,02 (1H, m), 4,34 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,48 (4H, m), 3,09 (1H, m), 1,25 (5H, m), 1,09 (2H, m)	{4-[5-Ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,4,6-trifluór-piridin-2-il)-amina

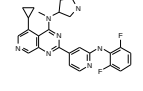
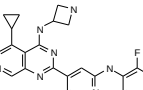
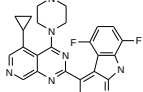
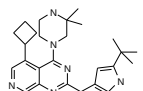
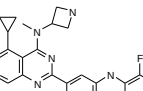
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2005		[B4]	LCMS: Pureza: 90%, RT: min, MI: 540,289 978	(CDCl ₃) d: 9,06 (s, 1H), 8,31 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,03 (br s, 2H), 7,76 (dd, J = 5,3; 1,3 Hz, 1H), 7,06 (app t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (br s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 4,59-3,90 (br m, 4H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,84-3,51 (br s, 2H), 3,22-3,16 (m, 4H), 2,62-2,51 (m, 1H), 1,90-1,50 (br m, 3H), 1,27-1,21 (m, 2H), 0,99-0,95 (m, 2H)	(+/-)-cis-1-{5-[2-(3-morpholin-4-yl-phenyl-amino)-pyridin-4-yl]-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl}-piperidina-3,4-diol
2006		[B4]	LCMS: Pureza: 92%, RT: min, MI: 444,28 (M+H)	(dmso-d ₆) 9,08 (br s, 2H), 8,83 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 6,7; 1,5 Hz, 1H), 5,98 (br s, troca, H), 3,69 (br s, 4H), 3,26 (br s, 1H), 3,09 (br s, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,12 (br s, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,05-0,95 (m, 4H), 0,94-0,70 (m, 5H), 0,40-0,35 (m, 3H), 0,05-(-0,03) (m, 1H)	{4-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-((R)-1-ciclopropil-etil)-amina
2007		[B4]	LCMS: Pureza: 94%, RT: min, MI: 480,28 (M+H)	(dmso-d ₆) 9,39 (br s, 3H), 9,09 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,79 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44 (app t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,33 (app t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,17 (br s, 1H), 4,20-3,80 (m, 4H), 3,38 (br s, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,60-1,00 (m, 10H)	{4-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina
2008		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,98 min, MI: 456,43 [M+H]	¹ H NMR (d ₆ -DMSO, 400MHz, 90°C) 11,34 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,20 (1H, s), 4,36 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,10 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,96 (2H, m), 2,54 (2H, s), 2,22 (2H, m), 2,17(1H, m), 1,97 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,07 (3H, d)	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina

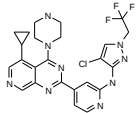
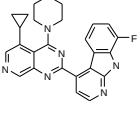
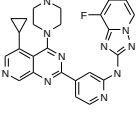
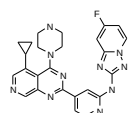
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2009		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,99min, MI: 506 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,18 (1H, br s), 8,90 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,08 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,61 (1H, dt, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,43 - 7,38 (1H, m), 7,25 (1H, dt, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,21 - 7,16 (1H, m), 6,88 (1H, s), 3,60 - 3,57 (4H, m), 2,89 - 2,86 (4H, m), 2,68 - 2,64 (1H, m), 1,69 - 1,66 (2H, m), 1,40 - 1,37 (2H, m), 1,26 - 1,21 (2H, m), 0,98 - 0,95 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-{2-[1-(2-flúor-fenil)-ciclopropil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2010		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,90 min, MI: 442,48 [M+H]	¹ H NMR (d6-DMSO, 500MHz) 11,71 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,17 (1H, s), 4,24 (1H, m), 3,84 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,36 (1H, m), 2,94 (2H, s), 2,41 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,10 (3H, s), 0,75 (3H, s),	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2011		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 475,19 (MH)+,	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,90-8,75 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=11,2, 1,6 Hz, 1H), 6,69 (dt, J=8,5, 1,6 Hz, 1H), 4,25 (pent, J=8,8 Hz, 1H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,40-3,17 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,28-2,03 (m, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H),	[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4,6-difluor-piridin-2-il)-amina
2012		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: min, MI: 505,25 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,63 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=9,2, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 2H), 0,85-0,80 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina

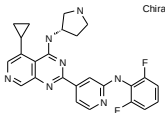
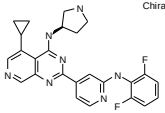
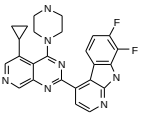
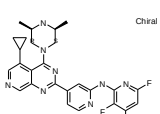
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2013		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 497,24 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,26 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,94 (br s, 4H), 3,61 (pent, J=8,7 Hz, 1H), 3,34 (br s, 4H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	(5-Ciclobutil-3-flúor-piridin-2-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2014		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 507 (M+H)	¹ H-NMR DMSO 9,69 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 4,62 (br m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,79 (br m, 4H), 1,22 (m, 3H), 0,96 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2015		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 476,21 (M+H)	(DMSO-d6) 9,91 (br s, 1H), 9,13 (br s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 5,8; 1,1 Hz, 1H), 5,25 (br s, troca, H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (br s, 4H), 3,67 (br s, 4H), 2,90-2,60 (m, 1H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,41-1,08 (m, 2H)	(4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-3-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2016		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: min, MI: 496,20 (M+H)	(DMSO-d6) 10,68 (br s, 1H), 9,09 (br s, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,86 (br s, troca, H), 5,12 (q, J (C2-CF3) = 9,0 Hz, 2H), 3,96 (br s, 4H), 3,35 (br s, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H)	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-3-il]-amina

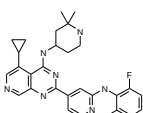
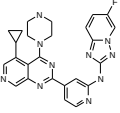
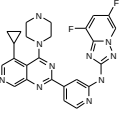
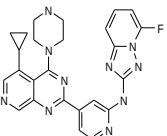
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2017		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 524,24 (M+H)	(DMSO-d ₆) 10,79 (br s, 1H), 9,32 (br s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,56 (br s, troca, H), 5,14 (q, J(C2CF ₃) = 9,0 Hz, 2H), 3,99 (br s, 4H), 3,38 (br s, 2H), 2,58-2,50 (m sobrepondo sinal de solvente, 1H), 1,70-1,00 (m, 10H)	{4-[5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[1-(2,2,2-trifluór-etil)-1H-pirazol-3-il]-amina
2018		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 484,28 (M+H)	(dmsO-d ₆) 11,37 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,44 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,94 (br s, troca, H), 4,59 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,99 (br s, 4H), 3,38 (br s, 2H), 2,55-2,48 (m, parcialmente sobreposto por pico de solvente, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,52-1,00 (m, 10H)	{4-[5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amina
2019		[B4]	LCMS: Pureza: 92%, RT: min, MI: 507 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,03 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,59 (br m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,72 (br m, 4H), 1,23 (m, 3H), 0,96 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,4,6-trifluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2020		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 479 (M+H):	¹ H-NMR: DMSO 9,66 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,19 (m, 3H), 1,08 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il-amina

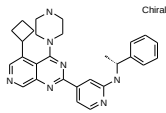
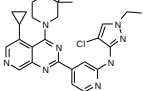
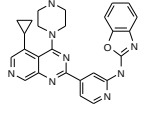
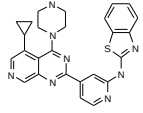
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2021		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 479 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,07 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,4,6-trifluoropiridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il-amina
2022		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 479,25 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,50 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,95-8,75 (m, 4H), 8,44 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,14 (dt, J=6,5, 2,0 Hz, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,87 (br s, 4H), 3,41-3,23 (m, 4H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,29-2,05 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H),	[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-amina
2023		[B4]	LCMS: Pureza: 93%, RT: min, MI: 509,3 (M+H)	(dmsO-d6) 9,93 (br s, 1H), 9,50-8,5 (amplo sinal-ruído), 9,12 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 5,8; 1,3 Hz, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,28 (app t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,97 (br s, 4H), 3,82-3,78 (m, 4H), 3,37 (br s, 4H), 3,21-3,16 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H)	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina
2024		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,93 min, MI: 455,38 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 13,20 (1H, s), 8,99 (1H, s, br), 8,88 (1H, s, br), 8,81 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,95 (1H, s), 4,30-4,24 (1H, 3,86-3,81 (4H, m), 3,35-3,29 (4H, m), 2,50,2,45 (2H, m), 2,26-2,08 (3H, m), 1,96-1,90 (1H, m),	5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluórometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina

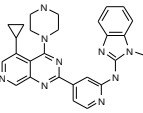
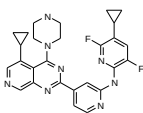
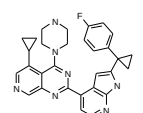
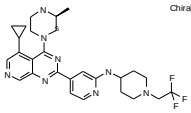
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2025		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 474 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9,02 (s, 1H), 8,93 (br m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,13 (br m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,29 (br m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (br m, 1H), 1,26 (br m, 2H), 1,01 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-pirrolidin-3-il-amina
2026		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 446 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9,07 (s, 1H), 8,90 (br s, 3H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	Azetidin-3-il-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina
2027		[D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 458 (M+H)+	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,69 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,34 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,14 (m, 2H)	4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-5,8-difluór-9H-pirido[2,3-b]indol
2028		[D4], [D3]	Método 5: RT: 4,03 min, MI: 470,45 [M+H]	1H NMR (d6-DMSO, 500MHz) 11,71 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,17 (1H, s), 4,24 (1H, m), 3,84 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,36 (1H, m), 2,94 (2H, s), 2,41 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,10 (3H, s), 0,75 (3H, s),	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2029		[B4]	LCMS: Pureza: >90%, RT: min, MI: 460 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,24-4,35 (br m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,30 (br m, 2H), 1,07 (m, 2H)	Azetidin-3-il-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amina

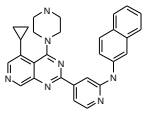
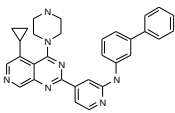
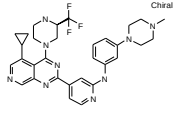
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2030		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: min, MI: 530,15 (M+H)	(DMSO-d ₆) 9,36 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,02 (br s, 2H), 8,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,16 (q, J(H,F) = 9,0 Hz, 2H), 3,94 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,77-2,66 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H)	[4-Cloro-1-(2,2,2-trifluóretil)-1H-pirazol-3-il]-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2031		[D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 440 (M+H)+	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 12,60 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,66 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,16 (ddd, 1H, J = 5,1, 8,1, 8,1 Hz), 3,92 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,76 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,14 (m, 2H)	4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-8-flúor-9H-pirido[2,3-b]indol
2032		[B4]	LCMS: Pureza: 99%, RT: min, MI: 483,21 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10,62 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,76 (dd, J=6,7, 0,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, J=5,2, 0,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 3,97 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,75-2,68 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(8-flúor-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina
2033		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 483,19 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10,50 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,93 (dd, J=7,4, 5,5 Hz, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,45 (dd, J=5,2, 0,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (dt, J=7,6, 2,8 Hz, 1H), 3,95 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,75-2,69 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(7-flúor-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina

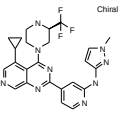
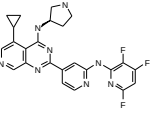
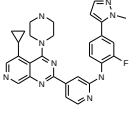
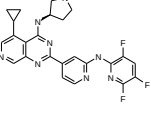
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2034		[B4]	LCMS: Pureza: RT: min, MI: 460 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,07 (s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(S)-pirrolidin-3-il-amina
2035		[B4]	LCMS: Pureza: RT: min, MI: 460 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,07 (s, 1H), 9,01 (br m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,2Hz), 7,85 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina
2036		[D3]	LCMS: Pureza: RT: min, MI: 458 (M+H)+	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12,84 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,70 (dd, 1H, J = 4,4, 8,8 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,23 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,13 (m, 2H)	4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-7,8-difluór-9H-pirido[2,3-b]indol
2037		[B4]	Método 5: RT: min, MI: 507 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10,02 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,89(1H, m), 8,45(1H, d), 8,10 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,01 (1H, m), 4,09 (2H, m), 3,04 (2H, m), 2,69 (1H, m), 1,22 (4H, m), 1,06 (6H, m), 2 x C prótons não identificados, picos são muito amplos.	{4-[5-Ciclopropil-4-((cis)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,4,6-trifluór-piridin-2-il)-amina

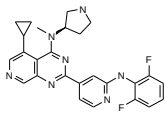
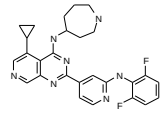
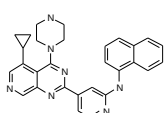
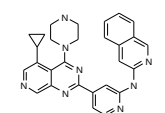
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2038		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT: 2,76 min, MI: 507 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9,04 (s, 1H), 8,81 (br s, 2H), 8,54 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2039		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,51 (br s, 1H), 9,23-9,20 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,45 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 3,96 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-fluór-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina
2040		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,61 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,20-9,17 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,46 (dd, J=5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,93 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 3,96 (br s, 4H), 3,35 (br s, 4H), 2,75-2,67 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6,8-difluór-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina
2041		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,61 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,46 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,56 (dd, J=8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 3,97 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-fluór-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina

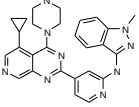
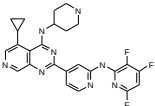
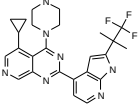
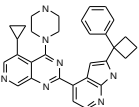
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2042		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(dmsO-d6) 9,17 (s, 1H), 9,10 (br s, 3H), 8,86 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,50 (app d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (app t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (app t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,90- 3,78 (m, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,26 (br s, 2H), 2,51- 2,44 (m, 2H), 2,35-2,05 (m, 3H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	[4-(5- Ciclobutil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-((R)-1- fenil-etil)- amina
2043		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(dmsO-d6) 9,83 (br s, 1H), 9,26 (br s, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (br s, 4H), 3,38 (br s, 2H), 2,58-2,49 (m, sobrepostos c/ sinais de solvente, 1H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49-1,06 (m, 10H)	(4-Cloro-1- etil-1H- pirazol-3-il)- {4-[5- ciclopropil-4- (3,3-dimetil- piperazin-1- il)- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il]-piridin-2- il}-amina
2044		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11,50 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,53 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,30 (dt, J=7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (dt, J=7,8, 1,1 Hz, 1H), 3,98 (br s, 4H), 3,38 (br s, 4H), 2,76-2,68 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	Benzo-oxazol- 2-il-[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-amina
2045		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11,75 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,55 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,25- 7,20 (m, 1H), 3,95 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,73- 2,65 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H),	Benzotiazol-2- il-[4-(5- ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-amina

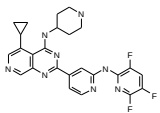
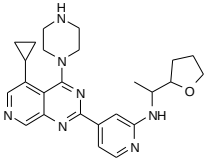
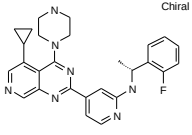
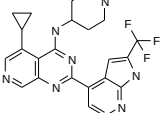
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2046		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT:2,76 min, MI: 507 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 13,68 (br s, 1H), 11,71 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,75-8,62 (m, 1H), 8,60-8,45 (m, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 7,85-7,65 (m, 2H), 4,15-3,80 (m, 7H), 3,35 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H),	[4-(5-cyclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amina
2047		[B4]	Método 5: RT: 2,77 min, MI: 501 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C, 1IG0667) 8,98 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,38(1H, d), 8,13(1H, s), 7,91(1H, dd), 7,46 (1H, m), 3,77 (4H, t), 2,91 (4H, t), 2,66 (1H, m), 1,96 (1h, m), 1,27 (2H, m), 0,98 (4H, m), 0,79 (2H, m),	(5-cyclopropil-3,6-difluor-piridin-2-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2048		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,03 min, MI: 506 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 11,30 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,09 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,50 - 7,46 (2H, m), 7,17 - 7,13 (2H, m), 7,00 (1H, s), 3,62 (4H, m), 2,88 - 2,85 (4H, m), 2,70 - 2,67 (1H, m), 1,60 - 1,57 (2H, m), 1,39 - 1,36 (2H, m), 1,28 - 1,23 (2H, m), 1,00 - 0,96 (2H, m),	5-Ciclopropil-2-{2-[1-(4-flúor-fenil)-ciclopropil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2049	 Chiral	[B4]	Método 5: RT: 1,68 min, MI: 527 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz, 1IG0672) 8,95 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,08 (1H, s), 7,52(1H, s), 7,40 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,17 (2H, s), 3,76 (1H, m), 3,32 (2H, s), 3,16 (3H, m), 2,91 (3H, m), 2,86 (2H, m), 2,46 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,23 (2H, m), 1,10 (2H, m), 1,08 (4H, m),	{4-[5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[1-(2,2,2-triflúor-etil)-piperidin-4-il]-amina

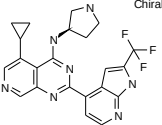
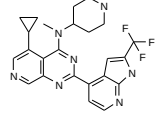
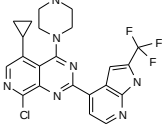
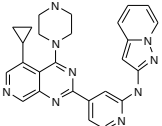
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2050		[B4]	LCMS: Pureza: 100%, RT: 1,68min , MI: 527(MH) +	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,67 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,53 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,76 (m, 4H), 7,67 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 3,93 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,74-2,66 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-naftalen-2-il-amina
2051		[B4]	LCMS: Pureza: 100%, RT: 1,68min , MI: 527(MH) +	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,52 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,94 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	Bifenil-3-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2052		[B4]	LCMS: Pureza: 100%, RT: 1,68min , MI: 527(MH) +	(dmso-d6) 9,86 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,25 (sinal de br, prótons permutáveis), 4,80-4,20 (m, 2H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 4H), 3,00 (app t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,70 (br s, 1H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H)	{4-[5-Ciclopropil-4-((R)-3-trifluór-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina

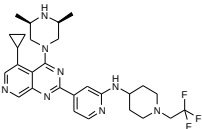
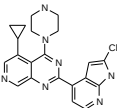
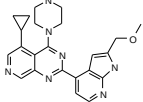
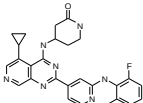
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2053		[B4]	LCMS: Pureza: 100%, RT: 1,68min , MI: 527(MH) +	(dmso-d ₆) 11,25 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,70-3,95 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,89 (m s, 1H), 3,25 (br s, 3H), 2,73 (br s, 1H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 2H)	{4-[5-Ciclopropil-4-((R)-3-trifluór-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
2054		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, MI: 479 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 10,08 (s, 1H), 9,08 (br s, 2H), 9,00 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,03 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,4,6-trifluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina
2055		[B4]	LCMS: Pureza: 99,7399 98%, RT: min, MI: 522		[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[2-fluór-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amina
2056		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 465,19 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9,78 (s, 1H), 9,08 (br s, 2H), 8,97 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,29 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina

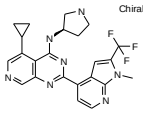
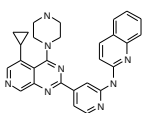
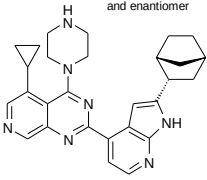
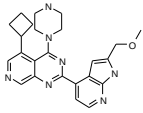
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2057		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 474 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9,02 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,12 (br m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,01 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(R)-pirrolidin-3-il-amina
2058		[B4]	LCMS: Pureza: 100%, RT: min, MI: 465,19 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (br s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 1,05 (m, 1H)	Azepan-4-il-{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina
2059		[B4]	LCMS: Pureza: 101%, RT: min, MI: 465,19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,72 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,23-8,16 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,90 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 3,88 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 2,71-2,63 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-naftalen-1-il-amina
2060		[B4]	LCMS: Pureza: 102%, RT: min, MI: 465,19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,69 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,49 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,71 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,4 Hz, 1H), 3,97 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-iso[D4],[D3]uinolin-3-il-amina

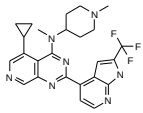
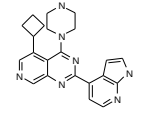
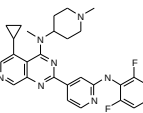
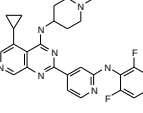
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2061		[B4]	LCMS: Pureza: 103%, RT: min, MI: 465,19 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,60 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,05-8,80 (m, 3H), 8,41 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,13 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,75-2,67 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-metil-1H-indazol-3-il)-amina
2062		[B4]	LCMS: Pureza: 104%, RT: min, MI: 465,19 (MH) ⁺	¹ H-NMR: DMSO 10,06 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,37 (br m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,4,6-trifluoropiridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il-amina
2063		[D4], [D3]	Método 5: RT: 2,75 min, MI: 482 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12,09 (brs, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,10-3,71 (m, 4H), 3,41-3,31 (m, 4H), 2,77-2,71 (m, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H),	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina
2064		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,05 min, MI: 502 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,88 (brs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,08-3,66 (m, 4H), 3,36-3,27 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H),	5-Ciclopropil-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

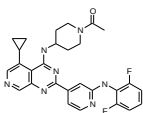
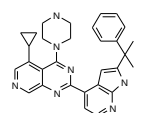
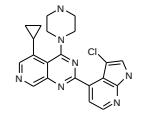
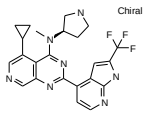
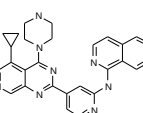
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2065		[B4]	LCMS: Pureza: 105%, RT: min, MI: 465,19 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,76 (br m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (br m, 2H), 8,29 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il-amina
2066		[B4]	LCMS: Pureza: >90%, RT: min, MI: 465,19 (MH)+	(dmso-d6) 9,16 (br s, 3H), 9,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 6,7; 1,3 Hz, 1H), 4,10-3,85 (m, 5H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,55-3,20 (m, 2H), 3,34 (br s, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 2H)	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1-(tetrahydrofuran-2-il)-etil]-amina
2067		[B4]	LCMS: Pureza: 107%, RT: min, MI: 465,19 (MH)+	(dmso-d6) 9,18 (br s, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 5,33 (br s, 2H), 3,91 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H)	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[(R)-1-(2-fluor-phenil)-etil]-amina
2068		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 454 (M+H),	¹ H-NMR: DMSO 13,13 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,70 (br m, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,37 (br m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	[5-Ciclopropil-2-(2-trifluor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-il-amina

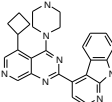
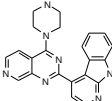
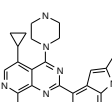
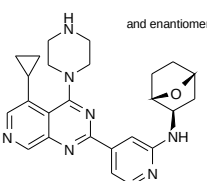
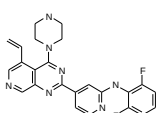
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2069		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: RT: min, MI: 440 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,15 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,99 (br m, 2H), 8,64 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,63 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,10 (m, 2H)	[5-Ciclopropil-2-(2-trifluórometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina
2070		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: RT: min, MI: 468 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,14 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,69 (br m, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,32 (br m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,12 (m, 5H), 2,07-2,32 (br m, 5H), 1,23 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)	[5-Ciclopropil-2-(2-trifluórometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina
2071		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: RT: min, MI: 474 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 13,21 (s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,99 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,64 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	8-Cloro-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluórometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2072		[B4]	LCMS: Pureza: RT: min, MI: 464 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,48 (br, s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 8,94 (br, s, 2 H) 8,54 (dd, J=6,8, 0,8 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,41 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,84 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,12 - 7,30 (m, 1 H) 6,68 - 6,85 (m, 2 H) 3,95 (br, s, 4 H) 3,35 (br, s, 4 H) 2,60 - 2,79 (m, 1 H) 1,21 - 1,32 (m, 2 H) 0,98 - 1,16 (m, 2 H)	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-pirazin-2-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina

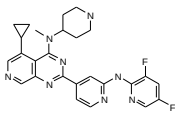
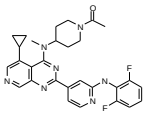
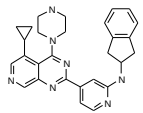
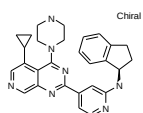
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2073		[B4]	Método 5: RT: 1,7 min, MI: 541 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 8,96 (1H, s), 8,12 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, dd), 4,26 (2H, m), 3,76 (1H, m), 3,16 (3H, m), 2,92 (2H, m), 2,71 (1H, m), 2,46 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,49 (3H, m), 1,08 (9H, m),	{4-[5-Ciclopropil-4-((cis)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[1-(2,2,2-trifluór-etil)-piperidin-4-il]-amina
2074		[D4], [D3], [D5]	Método 5: RT: 3,29 min, MI: 406 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 9,06 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,13 - 8,11 (2H, m), 7,42 (1H, s), 3,74 - 3,71 (4H, m), 2,94 - 2,91 (4H, m), 2,72 - 2,66 (1H, m), 1,28 - 1,24 (2H, m), 1,01 - 0,97 (2H, m),	2-(2-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2075		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 93%, RT: min, MI: 416,22 (M+H)	(dmsO-d6) 12,00 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,92 (br s, 2H), 8,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,39 (br s, 7H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-(2-metoximetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2076		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 488 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,13 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,70 (br m, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,37 (br m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	4-{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino}-piperidin-2-ona

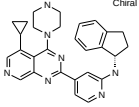
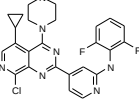
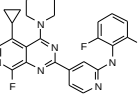
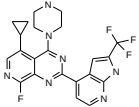
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2077		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 454 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 13,15 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,99 (br m, 2H), 8,64 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,63 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,10 (m, 2H)	[5- Ciclopropil-2- (1-metil-2- trifluór- metil-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il]-(R)- pirrolidin-3- il-amina
2078		[B4]	LCMS: Pureza: 94%, RT: min, MI: 475,23 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,13 (s, 1H), 8,95 (br s, 2H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,51- 8,45 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21-8,07 (m, 2H), 7,99 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,85 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 3,99 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,75-2,67 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H),	[4-(5- Ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)- piridin-2- il]- [D4],[D3]uinol in-2-il-amina
2079		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 466,28 (M+H)	(dmsO-d6) 11,76 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 5,08 (sinal muito amplo, troca, H), 3,97 (br s, 4H), 3,40 (br s, 5H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,66- 1,46 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 4H), 1,15-1,11 (m, 3H)	(±)-2-((endo)- 2- Biciclo[2,2,1] hept-2-il-1H- pirrol[2,3- b]piridin-4- il)-5- ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidina
2080		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 92%, RT: min, MI: 430,24 (M+H)	(DMSO-d6) 11,92 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,34 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,40-3,10 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,10- 1,90 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H)	5-Ciclobutil- 2-(2- metoximetil- 1H-pirrol[2,3- b]piridin-4- il)-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidina

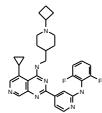
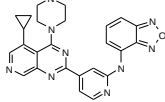
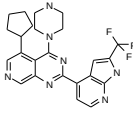
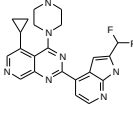
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2081		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 482 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,14 (s, 1H), 9,38 (br m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,25 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,84 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,12 (br m, 4H), 1,23 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina
2082		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,10 min, MI: 386 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,88 (brs, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,99 (brs, 1H), 8,86 (brs, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H),	5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2083		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 454 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,47 (br m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,18 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,84 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 2,44 (m, 1H), 2,10 (br m, 4H), 1,23 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina
2084		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 488 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,45 (br m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,78 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,32 (br m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,04 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

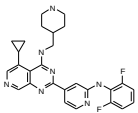
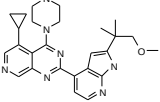
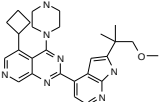
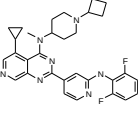
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2085		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: 2,13 min, MI: 516 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,03 (br s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (br m, 2H), 1,18 (br m, 2H), 1,04 (m, 2H)	1-(4-{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino}-piperidin-1-il)-etanona
2086		[D4], [D3]	Método 5: RT: 4,06 min, MI: 490 (M+H)	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,72 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,12-3,67 (m, 4H), 3,38-3,28 (m, 4H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,81 (s, 6H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H),	5-Ciclopropil-2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2087		[D3], [D7]			2-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2088		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: 3,14 min, MI: 454 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,17 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,92 (br m, 2H), 8,64 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,23 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,27-3,45 (br m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,26 (br m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,02 (m, 2H)	[5-Ciclopropil-2-(2-trifluor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-(R)-pirrolidin-3-il-amina
2089		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: 2,65 min, MI: 475,21 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,13 (s, 1H), 9,05-8,85 (m, 4H), 8,71 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22-8,05 (m, 3H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 3,95 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-iso[4], [D3]uolin-1-il-amina

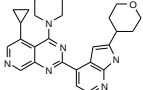
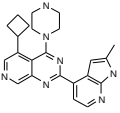
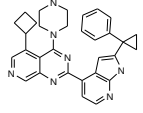
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2090		[D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 436 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 12,09 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,8-9,0 (m, 3H), 8,69 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,95 (m, 1H),	4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol
2091		[B01]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 382 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 12,07 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,73 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,14 (m, 4H), 3,38 (m, 4H),	4-(4-Piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol
2092		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 420 (M+H)	¹ H-NMR (CD ₃ CN, 400 MHz): 12,80 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,20 (m, 2H), 0,94 (m, 2H),	8-Cloro-5-ciclopropil-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2093		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 444 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,02 (br s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,67 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 5H), 3,32 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 4H), 1,47 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,08 (m, 2H);	(±)-exo-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-7-oxa-biciclo[2,2,1]hept-2-il-amina
2094		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 446 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,22 (s, 1H), 8,86 (br m, 3H), 8,81 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,11 (br d, 1H, J = 17,8 Hz), 5,64 (d, 1H, 11,8 Hz), 3,74 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H)	(2,6-Difluorofenil)-[4-(4-piperazin-1-il-5-vinil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

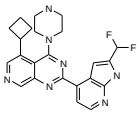
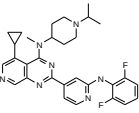
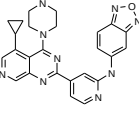
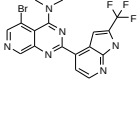
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2095		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 446 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,35 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,82 (br m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,07 (br m, 4H), 1,24 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2096		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 8,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (br m, 4H), 1,23 (m, 2H), 0,97 (m, 2H)	1-[4-({5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-piperidin-1-il]-etanona
2097		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 530 (M+H)	400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,06 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,67 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,90 (br s, 4H), 3,42 (dd, J=16,1, 7,2 Hz, 2H), 3,31 (br s, 4H), 2,96 (dd, J=16,2, 4,7 Hz, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H),	1-[4-({5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-piperidin-1-il]-etanona
2098		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 464,30 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,07 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,39-7,21 (m, 4H), 5,53-5,45 (m, 1H), 3,86 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-indan-1-il-amina

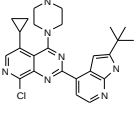
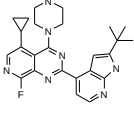
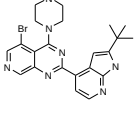
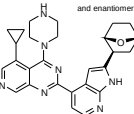
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2099		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 464,29 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,07 (s, 1H), 8,96 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 5,52-5,44 (m, 1H), 3,91 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(S)-indan-1-il-amina
2100		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 464,27 (MH) ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 9,00 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, J =), 7,29 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 3,94 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 2,61 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	[4-(8-Cloro-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-difluór-fenil)-amina
2101		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 494 (M+H) ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,80 (br s, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 1,4, 5,3 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)	[4-(5-Ciclopropil-8-fluór-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,6-difluór-fenil)-amina
2102		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 458 (M+H) ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 13,22 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,66 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,96 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,61 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,03 (m, 2H)	5-Ciclopropil-8-fluór-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina

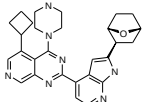
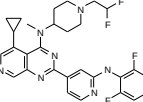
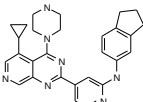
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2103		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 542 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,23 (br m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,12 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 5H), 1,98 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)	(1-Ciclobutil-piperidin-4-il-metil)-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina
2104		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 466,19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,18 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,54-8,46 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,9, 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,94 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il}-amina
2105		[D4], [D3]	Método 5: RT: 4,08 min, MI: 468,53 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 13,18 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,99 (1H, s, br), 8,88 (1H, s, br), 8,74 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,96 (1H, s), 4,31 (4H, s, br), 3,96-3,93 (2H, m, br), 3,89-3,84 (1H, m), 3,77-3,74 (2H, m), 3,61-3,56 (1H, m), 2,13-2,12 (2H, m), 1,89-1,67 (6H, m),	5-Ciclopentil-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2106		[D4], [D3], [D8]	Método 5: RT: 3,19 min, MI: 422 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO 90 °C) 12,58 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,11 (1H, s), 7,78 (1H, br m), 7,33 (1H, t, J = 54,2 Hz), 3,93 - 3,47 (4H, br m), 2,89 (4H, br s), 2,70 - 2,65 (1H, m), 1,29 - 1,25 (2H, m), 1,06 - 1,03 (2H, m),	5-Ciclopropil-2-(2-difluormetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

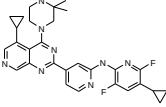
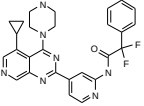
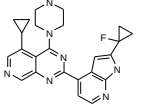
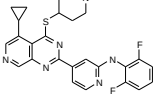
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2107		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 488 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9,02 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,01 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il-metil-amina
2108		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 93%, RT: min, MI: 458,27 (M+H)	(DMSO-d6) 11,74 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,93 (br s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,37 (br s, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,80- 2,71 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,12- 1,05 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-[2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2109		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 472,29 (M+H)	(dmsO-d6) 11,74 (br s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,29 (quint, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,40-3,25 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95- 1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 6H)	5-Ciclobutil-2-[2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2110		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 461 (M+H)+	1H-NMR: DMSO 9,60 (br m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,07- 2,25 (br m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,99 (m, 2H)	(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amina

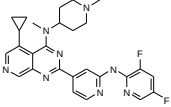
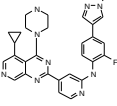
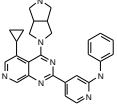
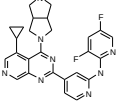
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2111		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,20 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,87 (brs, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,11-3,73 (m, 4H), 4,00 (dd, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,41-3,32 (m, 4H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H),	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetrahidropiran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina
2112		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,25 min, MI: 400 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,99 (1H, s), 9,25 (1H, s), 9,11 (1H, brs), 8,96 (1H, brs), 8,79 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,13-8,12 (1H, m), 7,22 (1H, s), 4,31-4,24 (1H, m), 3,93-3,85 (2H, m), 3,83-3,72 (2H, m), 3,43-3,34 (2H, m), 3,32-3,21 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,47-2,42 (1H, m), 2,26-2,17 (2H, m), 2,15-2,06 (1H, m), 1,94-1,87 (1H, m),	5-Ciclobutil-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2113		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,18 min, MI: 502 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO 90°C) 11,25 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,45 - 7,42 (2H, m), 7,37 - 7,34 (2H, m), 7,29 - 7,25 (1H, m), 7,01 (1H, s), 4,34 - 4,30 (1H, m), 3,48 (4H, br s), 2,88 - 2,85 (4H, br, m), 2,55 - 2,50 (2H, m) muito encoberto por pico de DMSO - visível, mas amplo em T menor), 2,20 - 2,05 (3H, m), 1,97 - 1,92 (1H, m), 1,59 - 1,56 (2H, m), 1,39 - 1,36 (2H, m),	5-Ciclobutil-2-[2-(1-fenilciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

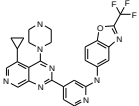
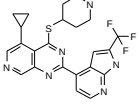
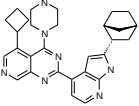
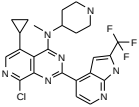
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2114		[D4], [D3], [D8]	Método 5: RT: 2,55 min, MI: 436 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 9,13 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,75 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 54,7 Hz), 4,36 - 4,32 (1H, m), 3,64 - 3,61 (4H, br m), 2,95 - 2,93 (4H, br, m), 2,56 - 2,49 (2H, m sobrepondo com sinal de DMSO), 2,22 - 2,07 (3H, m), 1,99 - 1,94 (1H, m),	5-Ciclobutil-2-(2-(difluórmethyl-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2115		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 542 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,20 (br m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,19 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,15 (br m, 4H), 1,31 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,26 (m, 2H), 0,99 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluór-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina
2116		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 530 (M+H)	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=5,4, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=9,6, 1,8 Hz, 1H), 3,93 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H),	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2117		[B1]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 478 (M+H)+	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 13,23 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,97 (s, 1H), 3,7-4,0 (m, 8H)	5-Bromo-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina

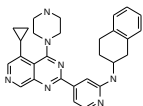
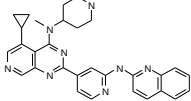
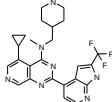
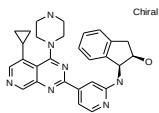
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2118		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 462 (M+H)	1H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 11,80 (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,9-4,0 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-8-cloro-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2119		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 446 (M+H)	1H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 11,80 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,32 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,9-4,0 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (m, 2H), 1,01 (m, 2H)	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-8-flúor-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2120		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 466 (M+H)	1H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 11,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,7-4,0 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 1,44 (s, 9H)	5-Bromo-2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2121		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 468,26	(dmsO-d ₆) 11,70 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,63 (app d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,93 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 3,24 (dd, J = 8,8; 4,8 Hz, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H)	(±)-exo-5-Ciclopropil-2-[2-(7-oxa-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

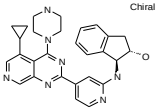
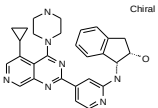
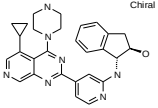
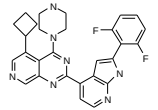
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2122		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 482,24 (M+H)	(dms ^o -d ₆) 11,70 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 4,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,28 (app quint, 1H), 3,95-3,75 (m, 4H), 3,45-3,30 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 8,8; 4,8 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 4H)	(±)-exo-5-Ciclobutil-2-[2-(7-oxa-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2123		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 552 (MH) ⁺	¹ H-NMR: DMSO 8,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,19 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,55 (br m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,63 (br m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,08 (br m, 4H), 1,24 (m, 2H), 0,99 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-[1-(2,2-difluor-etil)-piperidin-4-il]-metil-amina
2124		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: min, MI: 464,28 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,35 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,26 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,92 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-indan-5-il-amina

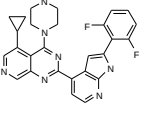
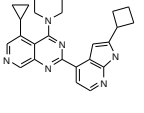
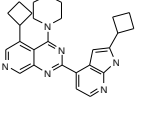
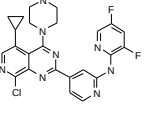
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2125		[B4]	Método 5: RT: 2,88 min, MI: 529 [M+H]	¹ H NMR (500MH, d6-DMSO) 9,69 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,56 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,36 (2H, s), 1,95 (1H, m), 1,39 (3H, m), 1,28 (3H, m), 1,06 (2H, m), 0,98 (2H, m), 0,79 (2H, m),	(5-Ciclopropil-3,6-difluor-piridin-2-il)-{4-[5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amina
2126		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 502,1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11,53 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,61 (dd, J=5,2, 0,5 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 3H), 3,92 (br s, 4H), 3,37-3,28 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H),	N-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2,2-difluor-2-fenil-acetamide
2127		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,40 min, MI: 430 [M+H]	¹ H NMR (600 MHz, d6-DMSO) 12,06 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 5,0 Hz), 9,11 - 8,10 (2H, m), 7,45 (1H, br d, J = 1,6 Hz), 3,96 - 3,51 (4H, m muito amplo), 2,94 (4H, br s), 2,70 - 2,66 (1H, m), 1,58 - 1,54 (2H, m), 1,36 - 1,34 (2H, m), 1,27 - 1,24 (2H, m), 1,05 - 1,04 (2H, m),	5-Ciclopropil-2-[2-(1-fluor-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2128		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 505 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9,65 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	{4-[5-Ciclopropil-4-(1-metil-piperidin-4-il-sulfanil)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina

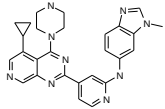
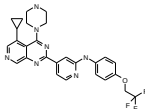
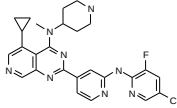
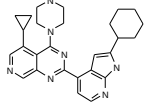
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2129		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 503 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 10,33 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,31 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,82 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,07 (br m, 4H), 1,25 (m, 2H), 0,99 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina
2130		[B4]	LCMS: Pureza: 90,012%, RT: min, MI: 522		[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[2-fluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-amina
2131		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 450,0 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,52 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,83 (br s, 2H), 8,31 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,96 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,45-2,37 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 2H),	{4-[5-Ciclopropil-4-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenil-amina
2132		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 487,0 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,27 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,99 (dd, J=5,7, 1,4 Hz, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H),	{4-[5-Ciclopropil-4-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluor-piridin-2-il)-amina

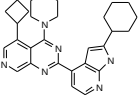
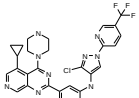
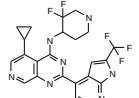
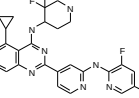
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2133		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: min, MI: 533,18 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,76 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,87 (br s, 2H), 8,67 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,74-2,65 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-ciclopropil-4-(piperidin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il)-(2-trifluór-metil-benzo-oxazol-5-il)-amina
2134		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 471 (MH) ⁺	¹ H-NMR: DMSO 13,25 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	5-Ciclopropil-4-(piperidin-4-il-sulfanil)-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2135		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 480,1 (M+H)	(dmsO-d6) ¹ H-NMR (dmsO-d6): 11,76 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,29 (quint, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (br s, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,40-3,20 (m, 5H), 2,69 (br s, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,36 (br s, 1H), 2,30-1,80 (m, 5H), 1,70-1,40 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 1H)	(±)-endo-2-(2-biciclo[2,2,1]hept-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2136		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 502 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,16 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,37 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,91-2,18 (br m, 4H), 1,14-1,33 (br m, 2H), 0,96 (m, 2H)	[8-Cloro-5-ciclopropil-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina

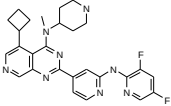
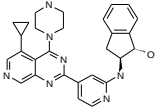
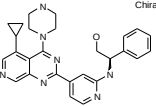
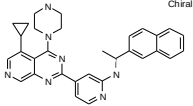
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2137		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 478,27 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,07 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 4H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,93 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 3,20 (dd, J=16,5, 5,2 Hz, 1H), 2,94 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,80 (dd, J=16,4, 8,4 Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-il)-amina
2138		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 12,20 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,69 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 8,57 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,22 (m, 3H), 8,04 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,07 (br m, 4H), 1,26 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-([D4],[D3]uino lin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il)-amina
2139		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 482 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,15 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,48 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,50-1,75 (br m, 2H), 1,30 (br m, 2H), 1,03 (br m, 6H)	[5-Ciclopropil-2-(2-trifluor-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il)-metil-amina
2140		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 480,1 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,08 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,29-8,17 (m, 2H), 8,12 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 5,41-5,35 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,92 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,15 (dd, J=16,3, 5,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=16,3, 2,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	(1S,2R)-1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-indan-2-ol

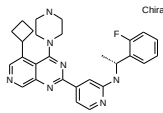
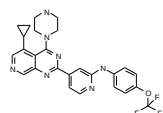
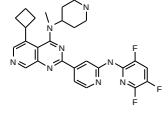
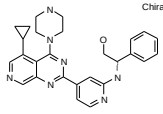
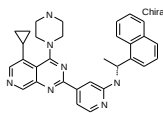
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2141		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 480,1 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,08 (s, 1H), 8,98 (br s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,72 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,39 (dd, J=13,9, 7,1 Hz, 1H), 3,92 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 3,25 (dd, J=15,7, 7,2 Hz, 1H), 2,83 (dd, J=15,4, 7,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	(1S,2S)-1-[4-(5-cyclopropyl-4-piperazin-1-yl-pirido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-pyridin-2-yl]-indan-2-ol
2142		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 480,1 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,08 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,29-8,17 (m, 2H), 8,13 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 5,41-5,35 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 3,92 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,15 (dd, J=16,1, 5,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=16,1, 2,6 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	(1R,2S)-1-[4-(5-cyclopropyl-4-piperazin-1-yl-pirido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-pyridin-2-yl]-indan-2-ol
2143		[B4]	LCMS: Pureza: 99%, RT: min, MI: 480,1 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,09 (s, 1H), 9,04 (br s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, J=6,5 Hz, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,74 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 5,27 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, J=13,9, 7,1 Hz, 1H), 3,91 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 3,25 (dd, J=15,6, 7,1 Hz, 1H), 2,83 (dd, J=15,5, 7,6 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	(1R,2R)-1-[4-(5-cyclopropyl-4-piperazin-1-yl-pirido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-pyridin-2-yl]-indan-2-ol
2144		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 83%, RT: min, MI: 498,0 (M+H) ⁺	(dmso-d6) 9,16 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,74 (br s, 2H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,40-3,15 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H)	5-Ciclobutil-2-[2-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

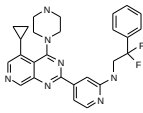
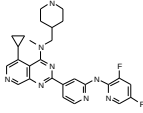
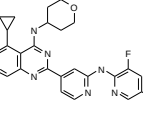
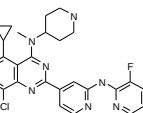
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2145		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: 5,0 min, MI: 484,2 (M+H)	(DMSO-d6) 12,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,91 (br s, 2H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 3,93 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,75 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2146		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 96%, RT: 4,2 min, MI: 426,1 (M+H)	(dmsO-d6) 11,82 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,91 (br s, 4H), 3,74 (quint, J = 8,4 Hz, 1H), 3,37 (br s, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,45-2,75 (m, 4H), 2,35-1,98 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 2H)	2-(2-Ciclobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2147		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 92%, RT: 4,4 min, MI: 440,28 (M+H)	(dmsO-d6) 11,89 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,29 (quint, 1H), 3,88 (br s, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,75 (quint, J = 8,8 Hz, 1H), 3,50-3,20 (m, 4H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 4H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,16-1,97 (m, 2H), 1,97-1,07 (m, 2H)	5-Ciclobutil-2-(2-ciclobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2148		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: 3,9 min, MI: 495 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,80 - 10,03 (1 H, m), 8,83 - 9,14 (2 H, m), 8,81 (1 H, s), 8,43 (1 H, d, J=5,5 Hz), 8,26 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,90 - 8,08 (3 H, m), 3,97 (4 H, br, s), 3,32 (4 H, br, s), 2,57 - 2,64 (1 H, m), 1,18 - 1,30 (2 H, m), 1,01 - 1,11 (2 H, m)	[4-(8-Cloro-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-(3,5-difluor-piridin-2-il)-amina

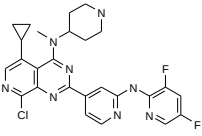
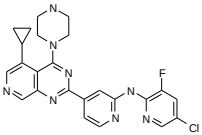
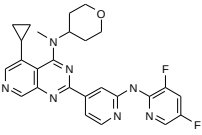
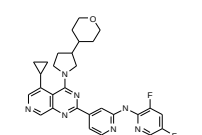
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2149		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 478,24 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,91 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,97 (br s, 2H), 8,68 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (dd, J=5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=9,0, 1,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (br s, 4H), 3,35 (br s, 4H), 2,74-2,65 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-amina
2150		[B4]	Método 5: RT: 2,34 min, MI:522 [M+H]	¹ H NMR (500MH, DMSO) 9,43 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,68 (3H, m), 7,05 (2H, d), 4,72 (2H, m), 3,91 (4H, s, amplo), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[4-(2,2,2-trifluóretoksi)-fenil]-amina
2151		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 506 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 10,29 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,80 (br m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,38 (br m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,07 (br m, 4H), 1,25 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)	{2-[2-(5-Cloro-3-fluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2152		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 454,23 (M+H)	(dmsO-d6) 11,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,84 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 3H), 1,06-0,80 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-(2-ciclohexil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

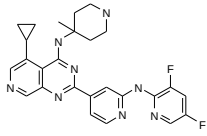
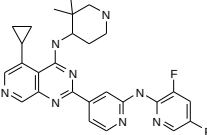
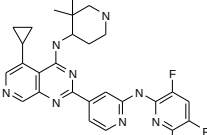
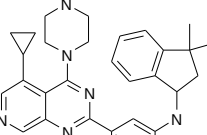
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2153		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 94%, RT: min, MI: 468,28	(dmsO-d6) 11,72 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,1 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (br s, troca, prótons), 4,11 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,58-1,95 (m, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,24 (m, 1H)	5-Ciclobutil-2-(2-ciclohexil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2154		[B4]	LCMS: Pureza: 94%, RT: min, MI: 593,17 (M+H)	(DMSO-d6) 9,10 (s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 8,92 (br s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 3,88 (br s, 4H), 3,37 (br s, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,12 (m, 2H)	[3-Cloro-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2155		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 490 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13,14 (s, 1H), 9,73 (br m, 1H), 9,35 (br m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,97 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,82-3,90 (br m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,21 (m, 3H), 1,05 (m, 1H)	Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-amina
2156		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 511 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,06 (br s, 1H), 9,84 (br m, 1H), 9,37 (br m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,28 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 5,50 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,76-3,87 (br m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,03 (m, 1H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoropiridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-amina

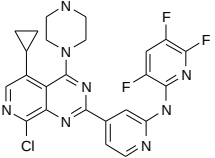
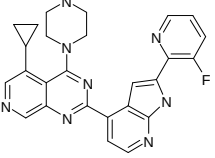
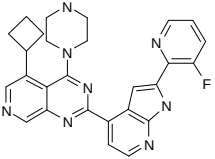
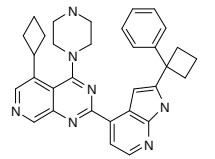
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2157		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,17 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,81 (br m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,35 (m, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,22-2,37 (br m, 4H), 1,84-2,11 (br m, 5H)	{5-Ciclobutil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2158		[B4]	LCMS: Pureza: 97%, RT: min, MI: 480,26 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,08 (s, 1H), 8,97 (br s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 5,10 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,93 (br s, 4H), 3,44 (dd, J=15,6, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (br s, 4H), 2,82 (dd, J=15,1, 8,1 Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	trans-2-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-indan-1-ol
2159		[B4]	LCMS: Pureza: 98%, RT: min, MI: 468,1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,10-8,90 (m, 3H), 8,21 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,15-7,95 (m, 2H), 7,67 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,47-7,27 (m, 5H), 5,04 (s, 1H), 4,10-3,65 (m, 6H), 3,32 (br s, 4H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H),	(R)-2-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-2-fenil-etanol
2160		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: min, MI: 502,1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,04 (s, 1H), 8,82 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 4H), 7,62 (dd, J=8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 5,27-5,22 (m, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 2,69-2,61 (m, 1H), 1,63 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-((R)-1-naftalen-2-il-etil)-amina

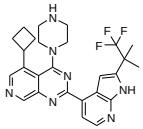
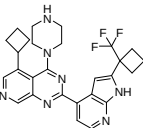
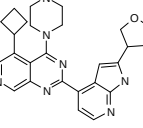
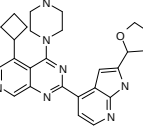
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2161		[B4]	LCMS: Pureza: >90%, RT: min, MI: 484,1 (M+H)	(DMSO-d ₆) 9,13 (s, 1H), 9,03 (br sinal, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,28-7,13 (m, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,24-2,00 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	[4-(5- Ciclobutil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-[(R)-1-(2- flúor-fenil)- etil]-amina
2162		[B4]	Método 5: RT: 3,11 min, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (500MH, d ₆ -DMSO) 9,68 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,85 (2H, d), 7,76 (1H, d), 7,30 (2H, d), 3,92 (4H, s, amplo), 3,33 (4H, s,), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4-(5- Ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-(4- trifluóormetoxi -fenil)-amina
2163		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 521 (M+H)	¹ H-NMR: 9,80 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,30 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,23-2,37 (br m, 4H), 1,84-2,10 (br m, 5H)	{5-Ciclobutil- 2-[2-(3,5,6- trifluór- piridin-2-il- amino)- piridin-4-il]- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il}-metil- piperidin-4- il)-amina
2164		[B4]	LCMS: Pureza: 90%, RT: min, MI: 468,24 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,06 (s, 1H), 8,99 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,12- 7,95 (m, 2H), 7,67 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,49-7,27 (m, 5H), 5,08-5,00 (m, 1H), 4,10-3,65 (m, 6H), 3,33 (br s, 4H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11- 1,05 (m, 2H),	(S)-2-[4-(5- Ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il-amino]-2- fenil-etanol
2165		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 502,24 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,00 (s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,27-8,22 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,66-7,47 (m, 4H), 5,91-5,85 (m, 1H), 3,80 (br s, 4H), 3,24 (br s, 4H), 2,66-2,59 (m, 1H), 1,67 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H),	[4-(5- Ciclopropil-4- piperazin-1- il-pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-((R)-1- naftalen-1-il- etil)-amina

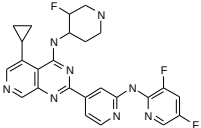
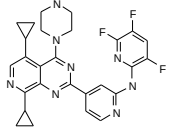
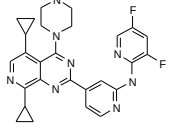
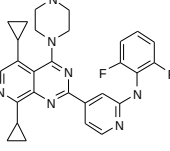
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2166		[B4]	LCMS: Pureza: 96%, RT: min, MI: 488,23 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,05 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,89 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,64-7,49 (m, 6H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 2,74-2,64 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,2-difluor-2-fenil-etil)-amina
2167		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,33 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,57 (br m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,03 (m, 6H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-metil-amina
2168		[B4]	LCMS: Pureza: >95%, RT: min, MI: 477 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,17 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,06 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-metil-amina
2169		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 541 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,29 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,90-2,28 (br m, 4H), 1,14-1,29 (br m, 2H), 0,95 (m, 2H)	{8-Cloro-5-ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina

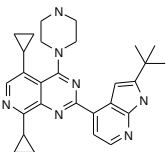
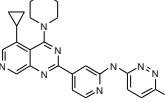
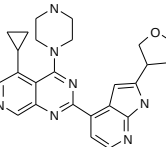
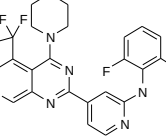
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2170		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 523 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,02 (br s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,03 (m, 1H), 7,96 (2H), 4,89 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,90-2,15 (br m, 4H), 1,14-1,29 (br m, 2H), 0,95 (m, 2H)	{8-Cloro-5-ciclopropil-2-[2-(3,5-difluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2171		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 477 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,16 (s, 1H), 9,05-9,10 (m, 3H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,09 (m, 2H)	(5-Cloro-3-fluór-piridin-2-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2172		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 490 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,48 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,18 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,75-2,07 (br m, 4H), 1,23 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(tetraidro-piran-4-il)-amina
2173		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 530 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,73 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,53 (m, 4H), 1,16-1,37 (br m, 4H), 1,03 (m, 1H), 0,94 (m, 1H)	(4-{5-Ciclopropil-4-[3-(tetraidro-piran-4-il)-pirrolidin-1-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-(3,5-difluór-piridin-2-il)-amina

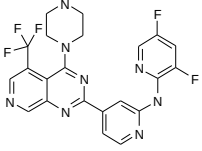
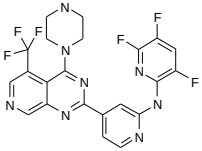
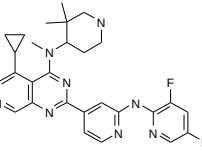
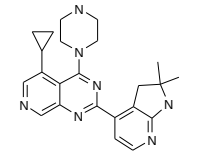
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2174		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,16 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2175		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,15 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,07 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,35 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,05 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,82 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (m, 3H), 1,11 (s, 3H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2176		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 521 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,72 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,81 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (m, 3H), 1,09 (s, 3H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2177		[B4]	LCMS: Pureza: 92%, RT: min, MI: 492,26 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,06 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,34-7,20 (m, 4H), 5,62-5,55 (m, 1H), 3,88 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 2,70-2,63 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28-1,23 (m, 6H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il)-(3,3-dimetil-indan-1-il)-amina

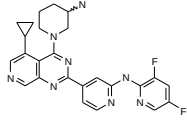
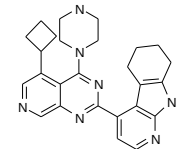
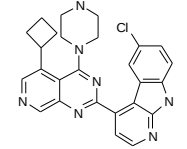
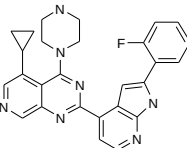
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2178		[B4]	LCMS: Pureza: 99%, RT: 7,90 min, MI: 513 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,79 (1 H, s), 8,65 - 9,06 (3 H, m), 8,41 - 8,51 (1 H, m), 8,20 - 8,36 (1 H, m), 7,90 - 8,04 (2 H, m), 3,98 (4 H, br, s), 3,30 (4 H, br, s), 2,56 - 2,65 (1 H, m), 1,19 - 1,28 (2 H, m), 1,00 - 1,10 (2 H, m)	[4-(8-Cloro-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,5,6-trifluór-piridin-2-il)-amina
2179		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 96%, RT: 8,20 min, MI: 467,21	(DMSO-d ₆) 12,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,96 (br s, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 3,98 (br s, 4H), 3,38 (br s, 4H), 2,76 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,11 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-[2-(3-fluór-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2180		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 96%, RT: 11,19 min, MI: 481,22 (M+H)	(DMSO-d ₆) 12,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (m, 1H)	5-Ciclobutil-2-[2-(3-fluór-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2181		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,27 min, MI: 516 (M+H)	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 11,86 (brs, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,97 (brs, 1H), 8,82 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 4,27 (q, 1H), 3,90-3,56 (m, 5H), 3,40-3,20 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H),	5-Ciclobutil-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

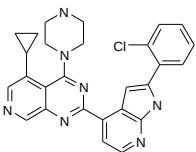
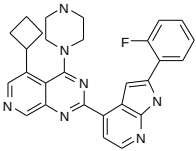
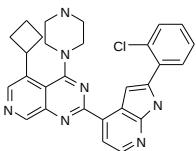
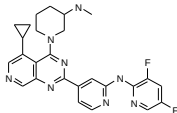
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2182		[D4], [D3]	Método 5: RT: 2,98 min, MI:496 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12,11 (brs, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,07 (brs, 1H), 8,92 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,28 (q, 1H), 3,99-3,70 (m, 4H), 3,45-3,20 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,69 (s, 6H),	5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina
2183		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,06 min, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (d6-DMSO, 600MHz) 12,20 (brs, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,98 (brs, 1H), 8,84 (brs, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,29 (q, 1H), 3,98-3,71 (m, 4H), 3,46-3,21 (m, 4H), 2,84-2,59 (m, 4H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 3H), 1,93 (m, 1H)	5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(1-trifluor-metil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina
2184		[D4], [D3]	Método 5: RT: 5,02 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,80 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,3 Hz), 4,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,98 - 3,93 (1H, m), 8,89 - 8,84 (1H, m), 3,80 - 3,77 (1H, t, J = 7,7 Hz), 3,68 - 3,61 (1H, m), 3,92 - 3,50 (4H, s muito amplo), 2,89 (4H, s), 2,71 - 2,65 (1H, m), 2,42 - 2,35 (1H, m), 2,21 - 2,14 (1H, m), 1,28 - 1,24 (2H, m), 1,05 - 1,02 (2H, m)	5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetraidro-furan-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina
2185		[D4], [D3]	Método 5: RT: 2,51min , MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,82 (1H, s), 9,13 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,7 Hz), 5,09 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,32 - 4,25 (1H, m), 4,03 - 3,98 (1H, m) 3,87 - 3,82 (1H, m), 3,68 (2H, br s), 3,51 (2H, br s), 2,94 (2H, br s), 2,87 (2H, br s), 2,38 - 2,28 (1H, m), 2,23 - 2,15 (2H, m), 2,12 - 1,96 (5H, m), 1,93 - 1,89 (1H, m)	5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetraidro-furan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina

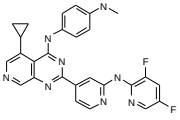
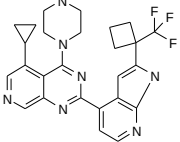
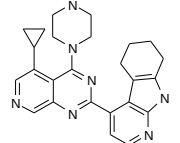
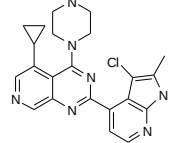
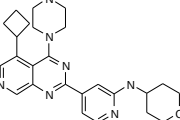
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2186		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 493 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9,97 (br s, 1H), 9,21 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,02 (m, 3H), 5,37-5,44 (br m, 1H), 4,85-4,96 (br m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,40-3,63 (br m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,13 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3-fluor-piperidin-4-il)-amina
2187		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 519 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,76 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,86 (2 H, br, s), 8,46 (1 H, d, J=5,0 Hz), 8,20 - 8,35 (1 H, m), 7,95 - 8,05 (2 H, m), 3,74 - 4,06 (4 H, m), 3,49 - 3,63 (1 H, m), 3,31 (4 H, br, s), 2,57 - 2,70 (1 H, m), 1,05 - 1,25 (6 H, m), 0,90 - 1,03 (2 H, m)	[4-(5,8-Diciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il}-(3,5,6-trifluor-piridin-2-il)-amina
2188		[B4]	LCMS: Pureza: 90%, RT: min, MI: 501 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,84 (1 H, br, s), 8,63 - 9,04 (3 H, m), 8,41 (1 H, d, J=5,0 Hz), 8,25 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,92 - 8,09 (3 H, m), 3,90 (4 H, br, s), 3,47 - 3,58 (1 H, m), 3,32 (4 H, br, s), 2,57 - 2,65 (1 H, m), 1,05 - 1,26 (6 H, m), 0,90 - 1,00 (2 H, m)	[4-(5,8-Diciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il}-(3,5-difluor-piridin-2-il)-amina
2189		[B4]	LCMS: Pureza: 90%, RT: min, MI: 500 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,83 (2 H, s), 8,19 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,73 (1 H, dd, J=5,4, 1,4 Hz), 7,23 - 7,34 (1 H, m), 7,11 - 7,21 (2 H, m), 3,85 - 3,96 (4 H, m), 3,46 - 3,49 (1 H, m), 3,30 (4 H, br, s), 2,57 - 2,65 (1 H, m), 1,05 - 1,23 (6 H, m), 0,96 (2 H, m)	[4-(5,8-Diciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il}-(2,6-difluor-fenil)-amina

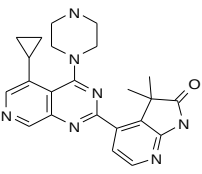
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2190		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 468 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,80 (1 H, d, J=1,8 Hz), 8,48 - 9,20 (2 H, m), 8,32 (1 H, d, J=5,0 Hz), 8,12 (1 H, d, J=5,0 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,24 (1 H, d, J=2,3 Hz), 3,71 - 4,20 (4 H, m), 3,47 - 3,59 (1 H, m), 3,34 (4 H, br, s), 2,63 - 2,76 (1 H, m), 1,41 (9 H, s), 1,10 - 1,28 (6 H, m), 0,89 - 1,00 (2 H, m)	2-(2-terciobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5,8-diciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2191		[B4]	Método 5: RT: 1,86 min, MI: 444 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,08 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,46 (1H, d), 8,35 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,93 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,43 (2H, dd), 7,17 (2H, m), 3,95 (4H, br s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,09 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-(6-fluor-piridazin-3-il)-amina
2192		[D4], [D3]	Método 5: RT: 3,08 min, MI: 442 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 11,80 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,3 Hz), 4,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,98 - 3,93 (1H, m), 8,89 - 8,84 (1H, m), 3,80 - 3,77 (1H, t, J = 7,7 Hz), 3,68 - 3,61 (1H, m), 3,92 - 3,50 (4H, s muito amplo), 2,89 (4H, s), 2,71 - 2,65 (1H, m), 2,42 - 2,35 (1H, m), 2,21 - 2,14 (1H, m), 1,28 - 1,24 (2H, m), 1,05 - 1,02 (2H, m),	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetraidro-furan-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina
2193		[B1]	LCMS: Pureza: 90%, RT: min, MI: 488 (M+H)+	TFA Salt ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,55 (br, s, 1 H) 9,05 (br, s, 1 H) 8,79 - 8,87 (m, 2 H) 8,21 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,69 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 3,51 - 4,03 (m, 9 H)	(2,6-Difluor-fenil)-[4-(4-piperazin-1-il-5-trifluor-metil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina

Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2194		[B1]	LCMS: Pureza: 90%, RT: 8,47 min, MI: 489 (M+H)+	TFA Salt ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,65 - 9,72 (m, 1 H) 9,58 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 8,80 - 8,98 (m, 2 H) 8,76 (br, s, 1 H) 8,38 - 8,47 (m, 1 H) 8,27 (br, s, 1 H) 7,99 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 1 H) 3,70 - 4,04 (m, 8 H)	(3,5-Difluoropiridin-2-il)-[4-(4-piperazin-1-il-5-trifluórmetil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina
2195		[B1]	LCMS: Pureza: 90%, RT: 8,23 min, MI: 507 (M+H)+	TFA Salt ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,79 - 9,83 (m, 1 H) 9,56 (s, 1 H) 9,04 - 9,07 (m, 1 H) 8,82 - 8,93 (m, 2 H) 8,78 - 8,81 (m, 1 H) 8,47 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,23 - 8,33 (m, 1 H) 7,96 (dd, J=5,3, 1,5 Hz, 1 H) 3,70 - 4,12 (m, 9 H)	[4-(4-Piperazin-1-il-5-trifluórmetil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,5,6-trifluórpíridin-2-il)-amina
2196		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: 8,16 min, MI: 517 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,42 (br s, 1H), 9,14 (br m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,61 (br m, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,30 (br m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 0,98-1,47 (br m, 10H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluórpíridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-metilamina
2197		[D3]	LCMS: Pureza: 90%, RT: 3,54 min, MI: 402 (M+H)+	NH prótons coalescidos com água, ¹ H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 9,10 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,95 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 4,83 (br, s, 1 H) 3,54 - 3,92 (m, 4 H) 3,48 (s, 2 H) 3,04 (t, J=4,8 Hz, 4 H) 2,73 (tt, J=8,5, 5,2 Hz, 1 H) 1,40 (s, 6 H) 0,98 - 1,05 (m, 2 H) 0,85 - 0,91 (m, 2 H)	5-Ciclopropil-2-(2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2198		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: 4,23 min, MI: 475 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,23 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,08 (br m, 4H), 4,44 (m, 1H), 4,07-4,23 (br m, 2H), 3,22-3,47 (br m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	{4-[4-(3-Amino-1-piperidin-1-yl)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluor-piridin-2-il)-amina
2199		[D3], [D9]	Método 5: RT: 3,31 min, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,59 (brs, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,04 (brs, 1H), 8,91 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,89-3,63 (m, 4H), 3,39-3,19 (m, 4H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H),	4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol
2200		[D3]	LCMS: Pureza: 98%, RT: 3,31 min, MI: 470 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,06 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,90 (br s, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,03 (s, 1H, J = 8,6 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,1, 8,6 Hz), 4,30 (pent, 1H, J = 8,6 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,2-3,4 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,94 (m, 1H)	6-Cloro-4-(5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol
2201		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: 4,10 min, MI: 410,0 (MH)+	(dmsO-d6) 12,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,95 (br s, 2H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,52-7,35 (m, 3H), 3,98 (br s, 4H), 3,38 (br s, 4H), 2,76 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,10 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2202		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 95%, RT: 7,94 min, MI: 466,22 (M+H)	(DMSO-d ₆) 12,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 3,96 (br s, 4H), 3,37 (br s, 4H), 2,76 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,10 (m, 2H)	2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2203		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 97%, RT: 7,96 min, MI: 482,18 (M+H)	(DMSO-d ₆) 12,40 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,52-7,36 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 1H)	5-Ciclobutil-2-[2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2204		[D4], [D3]	LCMS: Pureza: 97%, RT: 7,84 min, MI: 480,22 (M+H)	(DMSO-d ₆) 12,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 1H)	2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2205		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: 4,18 min, MI: 489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,08 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (br m, 3H), 8,40 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,18 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 4,56 (br m, 1H), 4,18 (br m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	{4-[5-Ciclopropil-4-(3-metil-amino-piperidin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluór-piridin-2-il)-amina

Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2206		[B4]	LCMS: Pureza: 95%, RT: min, MI: 497 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,38 (br s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,10 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,14 (m, 2H)	N-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-N'-metilbenzene-1,4-diamina
2207		[D4], [D3]	Método 5: RT: 2,87 min, MI: 494 (M+H)	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12,17 (brs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,89 (brs, 2H), 8,42 (t, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,21-3,56 (m, 6H), 2,82-2,64 (m, 6H), 2,17-1,98 (m, 3H), 1,34-1,20 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H),	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina
2208		[D3], [D9]	Método 5: RT: 2,88 min, MI: 426 (M+H)	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,53 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,09-3,61 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H),	4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol
2209		[D4], [D3], [D7]	Método 5: RT: 3,45 min, MI: 474 (M+H)	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 8,96 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,57 (1H, d), 3,89-3,46 (4H, m), 2,84 (4H, s), 2,71-2,59 (1H, m), 1,29-1,24 (2H, m), 1,06-1,01 (2H, m),	2-(3-Cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2210		[B4]	Método 5: RT: 1,44 min, MI: 446 (M+H)	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,07 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 4,24 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,89 (2H, m), 3,78-3,67 (4H, m), 3,42 (2H, m), 3,19 (2H, m), 3,09 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,09 (1H, m), 1,90 (3H, m), 1,46 (2H, m),	[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(tetraidro-piran-4-il)-amina

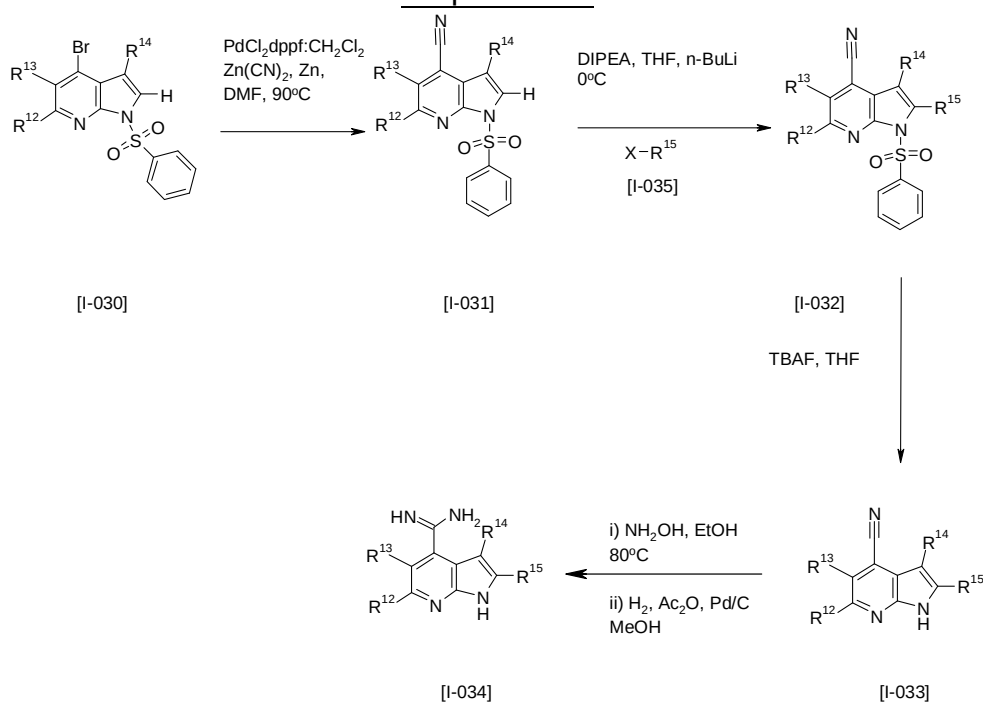
Ex	Estrutura	Esq.	Análise		Nome
			LCMS	¹ H-NMR	
2211		[D3], [D10]	Método 5: RT: 2,71 min, MI:416 [M+H]	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,94 (bs, 2H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,86 (bs, 4H), 3,32 (bs, 4H), 2,73-2,64 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,31-1,19 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H)	4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-3,3-dimetil-1,3-diidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

Síntese geral de derivados 2-substituído-azaindol de fórmula geral [I-034] Esquema D5

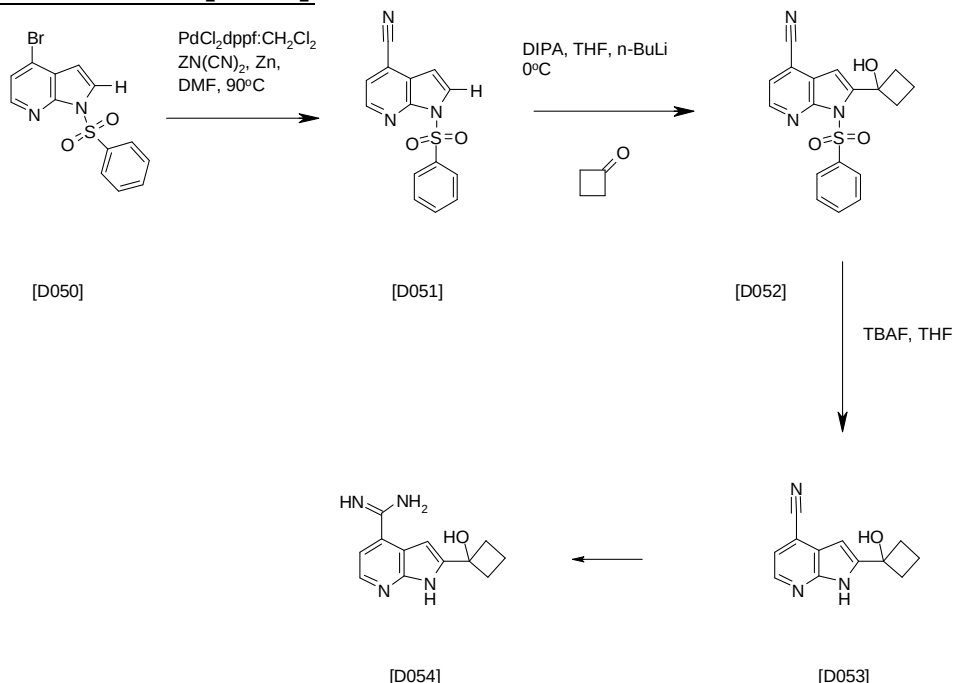
[01353] Prepararam-se derivados de 2-substituído-azaindol de fórmula geral [I-034] pela reação de derivado de 1-benzeno-sulfonil-4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina de fórmula geral [I-030] numa reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com um catalisador de paládio tal como PdCl₂dppf:CH₂Cl₂, um cianeto reagente tal como Zn(CN)₂, zinco em pó, num solvente aprótico polar tal como DMF em temperatura elevada ou aquecendo termicamente ou usando um reator de micro-ondas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Depois, o derivado de 1-benzeno-sulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila de fórmula geral [I-031] reagiu com uma base forte tal como LDA num solvente aprótico polar tal como THF numa baixa temperatura de reação tal como -78°C com um eletrófilo tal como uma cetona, um dissulfeto ou um agente de halogenação tal como NIS ou NCS de fórmula geral [I-035] para produzir o derivado 2-substituído de 1-benzeno-sulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila de fórmula [I-032] após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido e purificação por cromatografia de coluna. O intermediário de fórmula geral [I-032] foi desprotegido por

reação com um fluoreto reagente tal como TBAF num solvente aprótico polar tal como THF para produzir o intermediário de reação de fórmula geral [I-033]. Depois, o intermediário de reação de fórmula geral [I-033] reagiu com hidroxilamina (50% peso/peso em água) e um solvente prótico polar tal como EtOH em temperatura elevada. Depois, o intermediário N-hidroxi-1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamidina foi submetido a uma reação de hidrogenólise com anidrido acético num solvente prótico polar tal como metanol com um catalisador de paládio tal como paládio sobre carvão vegetal ativado em atmosfera de gás hidrogênio, para produzir o derivado 2-substituído de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamidina de fórmula geral [I-034].

Esquema D5



Síntese de 2-(1-hidroxi-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D054]



1-(benzeno-sulfonil)pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila 1 [D051]

[01354] Preparou-se uma suspensão de 1-(benzeno-sulfonil)-4-bromo-pirrol[2,3-b]piridina [D050] (15,24 g, 45,2 mmol), cianeto de zinco (7,96 g, 67,8 mmol), aduto em diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio (II) (1,85 g, 2,26 mmol) e zinco em pó ativado (0,59 g, 9,04 mmol) em DMF (90 mL) igualmente dividido entre 6 frascos de micro-ondas que foram selados e aquecidos (termicamente) a 85°C de um dia para outro. A mistura reagente foi diluída com água e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e secado no sinterizador. Depois, o precipitado foi lavado com CH_2Cl_2 e o filtrado foi secado com MgSO_4 , filtrado e concentrado por evaporação rotatória. O resíduo laranja resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo

com ciclo-hexano contendo 5-50% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar 1-(benzeno-sulfonil)pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D051] (9,159 g, 72%) como um sólido cor de marfim. Método de LCMS: 6, RT= 3,62 min, MI+1= 284.

1-(benzeno-sulfonil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)pirrol [2,3-b] piridina-4-carbonitrila [D052]

[01355] Preparou-se uma solução agitada de diisopropilamina (0,62 mL, 4,41 mmol) em THF (20 mL) em atmosfera de nitrogênio e se resfriou até -78°C. Adicionou-se nBuLi (1,6M, 2,65 mL, 4,24 mmol) e a mistura reagente foi aquecida até 0°C e agitada nesta temperatura por 10 min e, depois, resfriada novamente até -78°C. Adicionou-se a solução, gota a gota, numa solução de 1-(benzeno-sulfonil)pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D051] (1,0 g, 3,53 mmol) em THF (20 mL) e se agitou a mistura reagente a -78 °C por 45 min. Adicionou-se, gota a gota, ciclobutanona (0,4 mL, 5,29 mmol) como uma solução em THF (5 mL). Lentamente, aqueceu-se a mistura (banho de gelo seco/acetona não foi removido) durante 2 h. A mistura reagente foi temperada com solução aquosa de NH₄Cl (20 mL), aquecida até temperatura ambiente e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados com MgSO₄, filtrados e concentrados por evaporação rotatória. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com ciclo-hexano contendo 5-40% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar 1-(benzeno-sulfonil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)pirrol [2,3-b] piridina-4-carbonitrila [D052] (0,835 g, 67%) como um sólido bege. Método de LCMS: 6, RT= 3,81 min, MI+1 = 354.

2-(1-hidroxi-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D053]

[01356] Preparou-se uma solução de 1-(benzeno-sulfonil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)prrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D052] (1,92 g, 5,44 mmol) em THF (30 mL) e se adicionou, gota a gota, TBAF (8,15 mL de uma solução 1M em THF, 8,15 mmol). A mistura reagente foi agitada em temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura reagente foi vertida numa solução aquosa saturada de NH₄Cl (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e concentrada por evaporação rotatória. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com ciclo-hexano contendo 10-100% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar 2-(1-hidroxi-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b] piridina-4-carbonitrila [D052] (0,799 g, 69%) como um sólido bege. Método de LCMS: 6, RT: 3,32 min, MI+1 = 214.

2-(1-hidroxi-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D054]

[01357] Preparou-se amidina via hidroxilamina/hidrogenação (Esquema D4). Método de LCMS: 5, RT= 0,67, MI+1= 231.

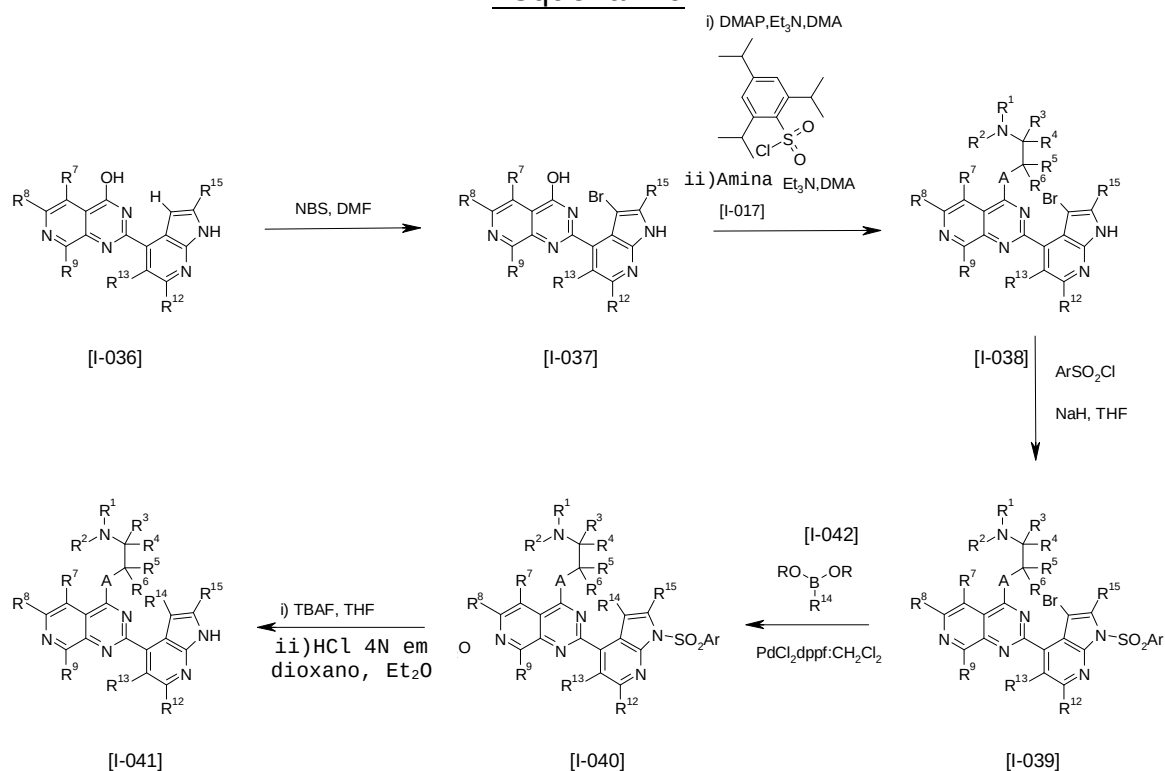
Síntese geral de derivados 3-substituído-azaindol de fórmula geral [I-041] Esquema D6

[01358] Prepararam-se os derivados 3-substituído-azaindol de fórmula geral [I-041] pela reação de derivado de 2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [I-036] com um agente de halogenação tal como NCS ou NBS, num solvente aprótico polar tal como DMF, para produzir os derivados de 2-(3-halo-1H-pirrol[2,3-

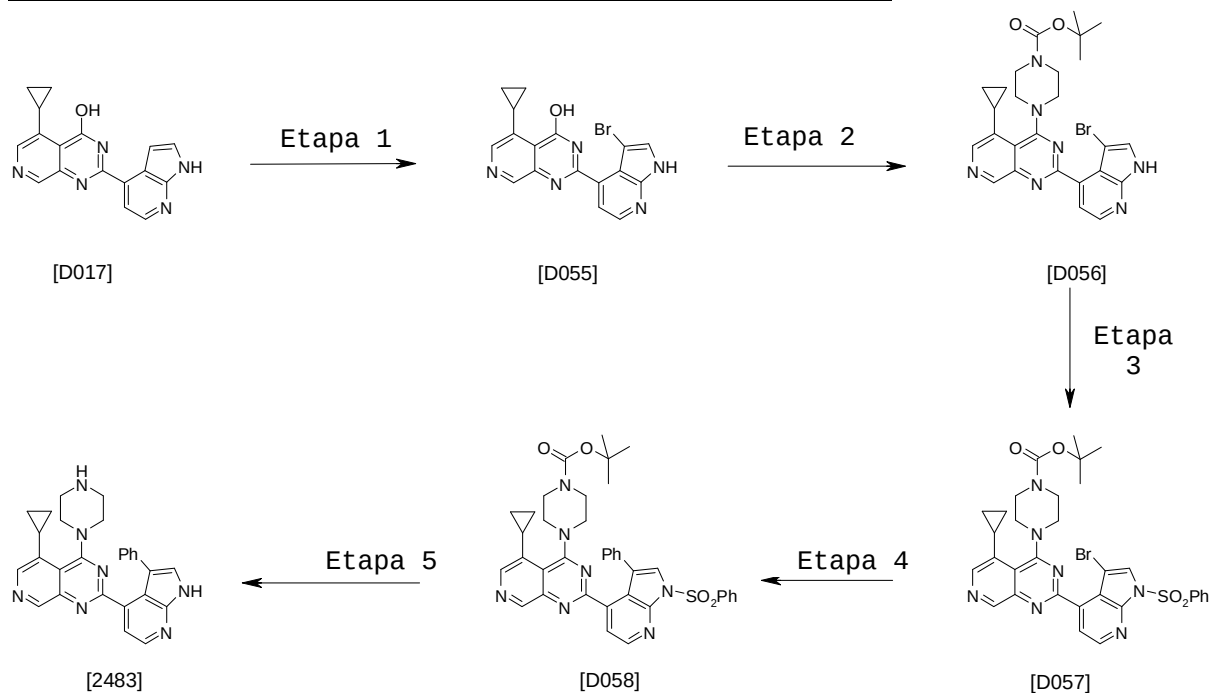
b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [I-037], após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido, os intermediários foram purificados por cromatografia de coluna. Prepararam-se derivados de 2-(3-halo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-038] pela reação de derivados de 2-(3-halo-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de fórmula geral [I-037] com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP com uma alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP. Depois, os intermediários reagiram com um derivado de amino primário ou secundário de fórmula geral [I-017], num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido os derivados de 2-(3-halo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-038] foram purificados por cromatografia de coluna. Prepararam-se os derivados de 2-(1-benzeno-sulfonil-3-halo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-039] por reação de derivados de 2-(3-halo-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-038] com uma base forte tal como NaH num solvente aprótico polar tal como THF com cloreto de benzeno-sulfonila em baixa temperatura de reação tal como 0°C, seguido por desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido e purificação por cromatografia de coluna. Os derivados de 2-(1-benzeno-sulfonil-3-halo-1H-

pirrol[2,3-b] piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-039] um ácido borônico ou éster boronato de fórmula geral [I-042], um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou $\text{PdCl}_2\text{dppf}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, uma base tal como Et_3N , KOH , Na_2CO_3 ou NaOH num solvente polar tal como EtOH , THF, DMA ou dioxano em temperatura elevada por aquecimento térmico ou usando um reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido ou por liberação-retenção de troca iônica ácida, os derivados intermediários de fórmula geral [I-040] foram desprotegidos num procedimento de duas etapas, primeiramente por reação com fluoreto reagente tal como TBAF num solvente aprótico polar tal como THF e depois os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H_2SO_4 num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema D6



Síntese de 5-ciclopropil-2-(3-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina



Etapa 1: Síntese de 2-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [D055]

[01359] Combinou-se 5-ciclopropil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol [D017] (50 mg, 0,160 mmol) e 1-bromo-pirrolidina-2,5-diona (44,01 mg, 0,250 mmol) em DMF (11 mL) e se agitou a mistura em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio por 5 h. Adicionou-se água (15 mL) na mistura e o precipitado marrom claro resultante foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água e secado a vácuo a 40°C para dar o composto título (30 mg, 48%). Método de LCMS: 5, RT: 4,55 min, MI: 384 (MH)⁺.

Etapa 2: Síntese de 4-[2-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il] piperazina-1-carboxilato de terciobutila [D056]

[01360] Numa suspensão de 2-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona [D055] (0,9 g, 2,35 mmol) em DMA (20 mL) adicionou-se DIPEA (1,23 mL, 7,06 mmol) seguido por cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila (0,73 g, 2,4 mmol) e DMAP (14,38 mg, 0,120 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 2 h e depois, adicionou-se terciobutil éter do ácido piperazina-1-carboxílico (0,53 g, 2,83 mmol) e a agitação continuou de um dia para outro. Diluiu-se a mistura com água e o sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água e depois com éter dietílico. O sólido foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com 10-100% de EtOAc em ciclo-hexano para produzir o composto título como um sólido marrom escuro (200 mg, 15%). Método de LCMS: 5, RT: 5,53 min, MI: 552.35 (MH)⁺. ¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) 12,29 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,39

(1H, d), 8,16 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,46 (1H, d), 3,93-3,64 (4H, br m), 3,49 (4H, br s), 2,73-2,66 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,31-1,24 (2H, m), 1,07-1,01 (2H, m).

Etapa 3: Síntese de 4-[2-[1-(benzeno-sulfonil)-3-bromo-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutila [D057]

[01361] Uma solução de 4-[2-(3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutila [D056] (200 mg, 0,360 mmol) em THF anidro (5 mL) foi resfriada até 0°C e se adicionou NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,02 mL, 0,400 mmol). Agitou-se a mistura a 0°C por 30 min antes da adição de cloreto de benzeno-sulfonila (0,05 mL, 0,400 mmol). A mistura foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 5 h. A reação foi temperada com água e extraída com acetato de etila (3 x). Os orgânicos foram lavados com salmoura, secados com sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de vaporização rápida em sílica gel (eluindo com 5%-90% de acetato de etila/ciclo-hexano) para produzir o composto título como um sólido laranja escuro (128 mg, 51%). Método de LCMS: 5, RT: 6,26 min, MI: 692,53 (MH)⁺.

Etapa 4: Síntese de 4-[2-[1-(benzeno-sulfonil)-3-fenil-pirrol[2,3-b] piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutila [D058]

[01362] Combinou-se 4-[2-[1-(benzeno-sulfonil)-3-bromo-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutila [D057] (120 mg, 0,170 mmol), ácido fenil-borônico (31,59 mg,

0,260 mmol), K_3PO_4 recentemente moído (73,8 mg, 0,350 mmol) e aduto em diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio (II) (7,09 mg, 0,010 mmol) num frasco e purgado com nitrogênio (3 x). Adicionou-se 1,4-dioxano (0,55 mL) e se aqueceu a mistura a 90°C de um dia para outro. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água seguido por salmoura. Os orgânicos foram secados com sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de vaporização rápida em sílica gel (eluindo com 0-50% de EtOAc/ciclohexano) para produzir o composto título como um sólido amarelo (48 mg, 40%). Método de LCMS: 5, RT: 6,32 min, MI: 688.58 (MH)⁺.

Etapa 5: Síntese de 5-ciclopropil-2-(3-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [2483]
[01363] Numa solução de 4-[2-[1-(benzeno-sulfonil)-3-fenil-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutyla [D058] (45 mg, 0,070 mmol) em THF (1 mL) adicionou-se, gota a gota, TBAF (solução 1M em THF, 0,1 mL, 0,100 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 6 h. A mistura reagente foi temperada com solução aquosa saturada de NH_4Cl , diluída com EtOAc e se separou a fase orgânica. Extraíu-se a fase aquosa com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de vaporização rápida em sílica gel (eluído com 20% de EtOAc/DCM -100% de EtOAc) para produzir 4-[5-ciclopropil-2-(3-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutyla (23 mg, 64%). Método

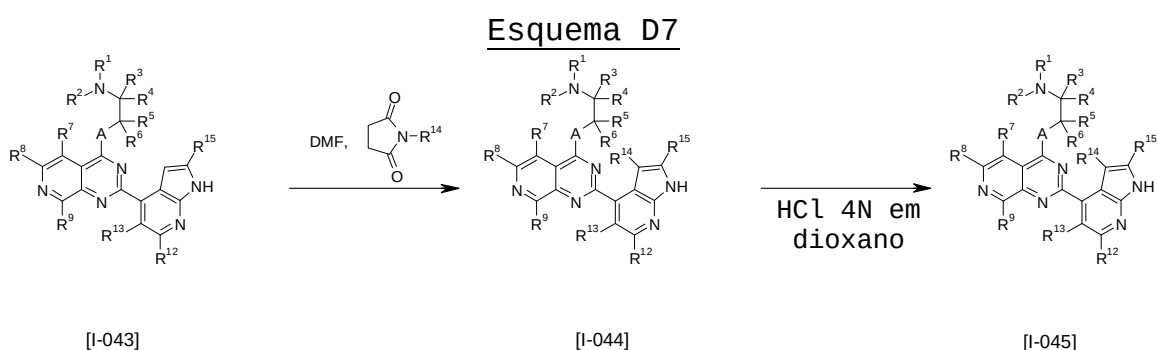
de LCMS: 5, RT: 5,64 min, MI: 548,52 (MH)⁺.

[01364] Numa solução de 4-[5-ciclopropil-2-(3-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il] piperazina-1-carboxilato de terciobutila (15 mg, 0,030 mmol) em éter dietílico (2 mL) adicionou-se HCl 4M em dioxano (0,14 mL, 0,550 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 4 h antes de concentra-la a vácuo. Dissolveu-se o resíduo em água e se lavou com acetato de etila seguido por ciclohexano. Depois, adicionou-se uma solução saturada de carbonato de sódio na cada aquosa até torna-la básica e se extraiu o produto com acetato de etila (3 x). Os orgânicos foram secados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para produzir o composto título como um sólido amarelo claro (11 mg, 91%). Método de LCMS: 5. RT: 2,97 min, MI: 448,4 (MH)⁺. ¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) 12,04 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,00-6,92 (1H, m), 6,84-6,77 (4H, m), 3,19-2,89 (4H, m), 2,71-2,59 (4H, m), 2,45-2,38 (1H, m), 1,32-1,23 (2H, m), 1,05-1,00 (2H, m).

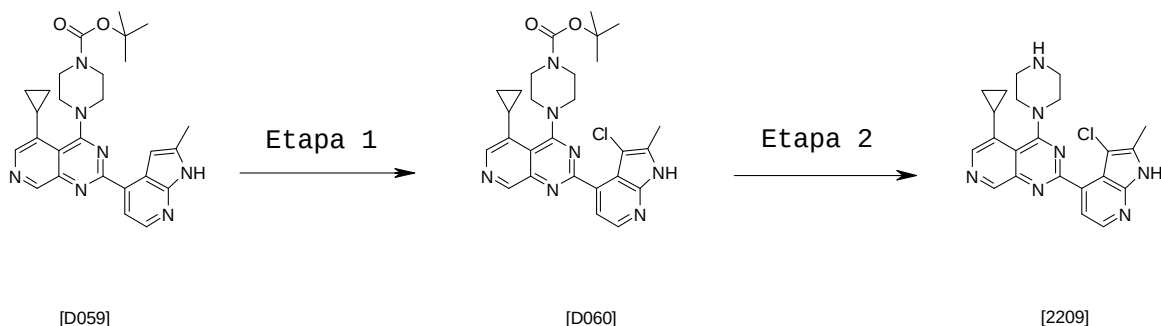
Síntese geral de derivados de 3-substituído-aza-indol de fórmula geral [I-045] Esquema D7

[01365] Prepararam-se os derivados de 3-substituído-aza-indol de fórmula geral [I-045] pela reação de derivados de 2-(1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-043] com um agente de halogenação tal como NCS ou NBS, num solvente aprótico polar tal como DMF, para produzir os derivados de 2-(3-halo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-044]. Após desenvolvimento da reação, tipicamente por extração líquido-líquido, purificou-se o

intermediário por cromatografia de coluna. O derivado intermediário de fórmula geral [I-044] foi desprotegido em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H₂SO₄ num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa.



Síntese de 2-(3-cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [2209]



Etapa 1: Síntese de 4-[2-(3-cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutila [D060]

[01366] Numa solução de 4-[5-ciclopropil-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutila [D059, preparado de acordo com o Esquema D4] (317 mg, 0,650 mmol) em DMF (4,53 mL) 1-cloro-pirrolidina-2,5-diona (87,17 mg, 0,650 mmol) e, em atmosfera de nitrogênio, agitou-se a mistura em

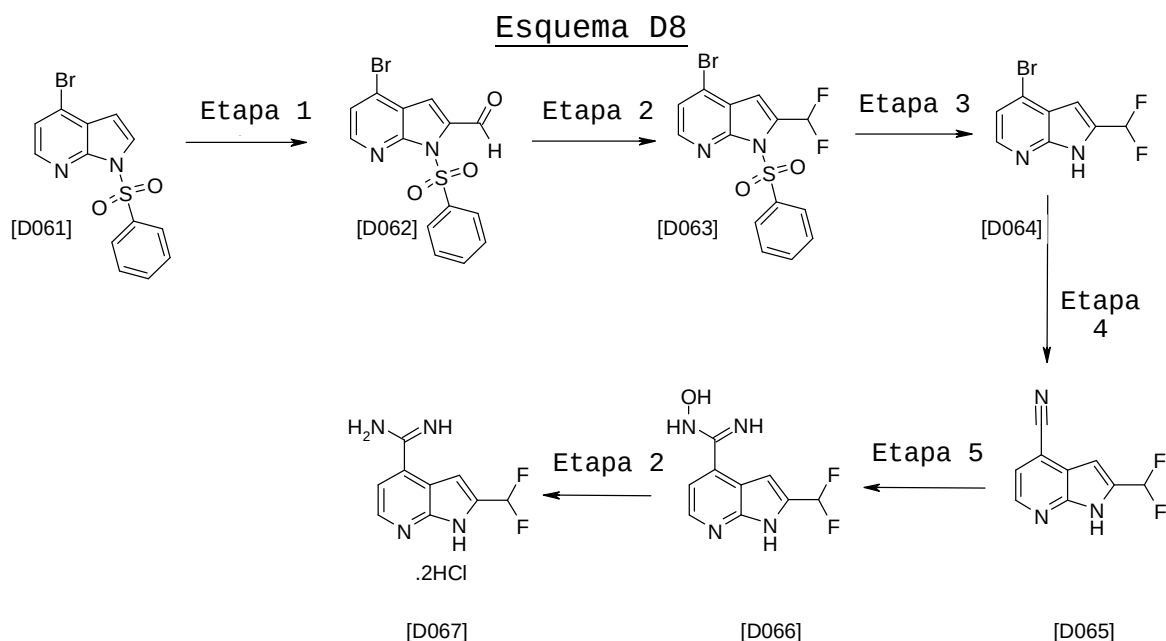
temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água (4 x). Os orgânicos foram secados com sulfato de magnésio, filtrados e o filtrado foi concentrado a vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel, eluindo com 10%-100% de EtOAc/ciclo-hexano para produzir 4-[2-(3-cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutyla como um sólido laranja (201 mg, 59%). Método de LCMS: 5, RT: 5,75 min, MI: 520,25 (MH)⁺.

Etapa 2: Síntese de 2-(3-cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidina [2209]

[01367] Em atmosfera de nitrogênio, combinaram-se 4-[2-(3-cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il] piperazina-1-carboxilato de terciobutyla [D060] (188 mg, 0,360 mmol) e solução 4M de HCl em dioxano (1,81 mL, 7,23 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Concentrou-se a mistura a vácuo para produzir um sólido laranja. O sólido foi dissolvido em metanol e passado através de uma coluna SCX, eluindo com metanol e depois com solução 7N de amônia em metanol. Concentrou-se a solução a vácuo e se purificou o resíduo por cromatografia em sílica gel eluindo com 0-10% de MeOH/DCM para produzir um sólido amarelo. O sólido foi triturado com éter, filtrado e secado a vácuo para produzir 2-(3-cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina (67 mg, 44%). Método de LCMS: 5, RT: 3.00 min, MI: 420,14 (MH)⁺. NMR de ¹H (500MHz, d6-DMSO) 12,12 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,29

(1H, d), 8,11 (1H, s), 7,45 (1H, d), 3,88-3,41 (4h, m), 2,90 (4H, s), 2,71-2,64 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,31-1,23 (2H, m), 1,07-1,01 (2H, m).

Síntese de dicloridrato de 2-(difluór-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D067] Esquema D8



Etapa 1: Síntese de 1-(benzeno-sulfonil)-4-bromo-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbaldeído [D062]

[01368] Numa atmosfera de nitrogênio, preparou-se uma solução agitada de N,N-diisopropilamina (0,36 g, 3.56 mmol) em THF anidro (10 mL) e se resfriou até -78°C. Adicionou-se nBuLi (1,6M em hexanos) (2,22 mL, 3,56 mmol) e se agitou a mistura reagente a -78°C por 2-3 min, depois a 0°C por 10 min e depois, se resfriou novamente até -78°C. Adicionou-se, gota a gota, 1-(benzenossulfonil)-4-bromo-pirrol[2,3-b]piridina [D061] (1,0 g, 2,97 mmol) como uma solução em THF anidro (3 mL) e se agitou a mistura reagente a -78°C por 2 h. Adicionou-se, gota a gota, N,N-dimetil-formamida (0,92 mL, 11,86 mmol), e se agitou a mistura reagente a -78°C por mais

2 h e depois, temperou-se com solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL). Diluiu-se a mistura com EtOAc (10 mL) e se separou a fase orgânica. Extraíu-se a fase aquosa com EtOAc (2 x 10 mL) e as porções orgânicas combinadas foram secadas com MgSO_4 , filtradas e concentradas por evaporação rotatória. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com ciclo-hexano contendo 50-100% de diclorometano. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar 1-(benzenossulfonil)-4-bromo-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbaldeído (798 mg, 74%) como um sólido incolor. Método de LCMS: 5, RT= 3,77 min, MI+1= 365/367). NMR de ^1H (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 10,45 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,24 - 8,22 (2H, m), 7,79 - 7,76 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,68 - 7,64 (2H, m), 7,45 (1H, s).

Etapas 2: Síntese de 1-(benzeno-sulfonil)-4-bromo-2-(difluór-metil)pirrol[2,3-b]piridina [D063]

[01369] Preparou-se uma solução de 1-(benzeno-sulfonil)-4-bromo-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbaldeído [D062] (3,82 g, 10,47 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) e se adicionou, gota a gota, DEOXYFLUOR® (13,62 mL, 31,41 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Despejou-se, cuidadosamente, a mistura reagente numa solução aquosa saturada de NaHCO_3 e a fase orgânica foi separada e lavada com HCl 1M. A fase orgânica foi secada através de um separador de fases e concentrada por evaporação rotatória. O resíduo bruto foi combinado com uma segunda batelada de resíduo bruto (preparada seguindo o mesmo procedimento numa escala de 0,5 g) e purificado por cromatografia em sílica, eluindo com ciclo-hexano contendo 10-50% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar 1-

(benzeno-sulfonil)-4-bromo-2-(diflúor-metil)pirrol[2,3-b]piridina (2,625 g, 65%) como um sólido cor de marfim. Método de LCMS: 5, RT= 4,63 min, MI+1= 387/389.

Etapa 3: Síntese de 4-bromo-2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D064]

[01370] Preparou-se uma solução de 1-(benzeno-sulfonil)-4-bromo-2-(diflúor-metil)pirrol[2,3-b]piridina [D063] (2,59 g, 6,7 mmol) em THF (50 mL) e se adicionou, gota a gota, TBAF (10,05 mL de uma solução 1M em THF, 10,05 mmol). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro. Concentrou-se a mistura reagente por evaporação rotatória e se purificou o resíduo por cromatografia em sílica, eluindo com ciclo-hexano contendo 10-70% de EtOAc. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas para dar 4-bromo-2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,466 g, 89%) como um sólido cor de marfim. Método de LCMS: 5, (RT= 5,14 min, MI+1= 247/249). NMR de ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO) 12,82 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,24 (1H, t, $J = 54,0$ Hz), 6,77 (1H, s).

Etapa 4: Síntese de 2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D065]

[01371] Preparou-se uma solução de 4-bromo-2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina [D064] (1,46 g, 5,91 mmol), cianeto de zinco (1,04 g, 8,87 mmol) e aduto em diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio (II) (0,24 g, 0,300 mmol) em DMF (20 mL). Adicionou-se zinco em pó ativado (0,08 g, 1,18 mmol) e os frascos de micro-ondas foram selados e aquecidos a 85°C de um dia para outro. LCMS mostrou conversão completa no produto desejado. A mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente e

despejada em água. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 e MeOH. O filtrado foi secado através de um separador de fases e concentrado por evaporação rotatória. A recuperação de massa bruta foi baixa (aproximadamente 60%) e, portanto, o precipitado foi agitado numa mistura de EtOAc, CH_2Cl_2 e MeOH por 1 h e depois, filtrado. Os filtrados combinados foram concentrados por evaporação rotatória para dar um retorno de massa bruta de 1,04 g (91%). O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com 10-100% de EtOAc em ciclo-hexano. As frações apropriadas foram combinadas e para dar 2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila (0,774 g, 68%) como um sólido bege. Método de LCMS: 5, (RT= 3,21 min, MI+1= 194).

Etapa 5: Síntese de 2-(diflúor-metil)-N-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D066]

[01372] Num frasco de micro-ondas, preparou-se uma suspensão de 2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D065] (0,77 g, 4,01 mmol) em etanol (20 mL). Adicionou-se hidroxilamina 50% peso/peso em água (0,49 mL, 8,01 mmol) e o frasco foi selado e aquecido (termicamente) a 85°C por 3 h. A mistura reagente foi concentrada por evaporação rotatória para dar um resíduo sólido bruto admitido conter 2-(diflúor-metil)-N-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida (0,906 g, 99,96%) que se usou na etapa seguinte sem qualquer purificação.

Etapa 6: Síntese de dicloridrato de 2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D067]

[01373] Preparou-se uma suspensão de 2-(diflúor-metil)-N-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D066] (0,91 g, 4,01 mmol) em metanol (20 mL). Adicionou-se

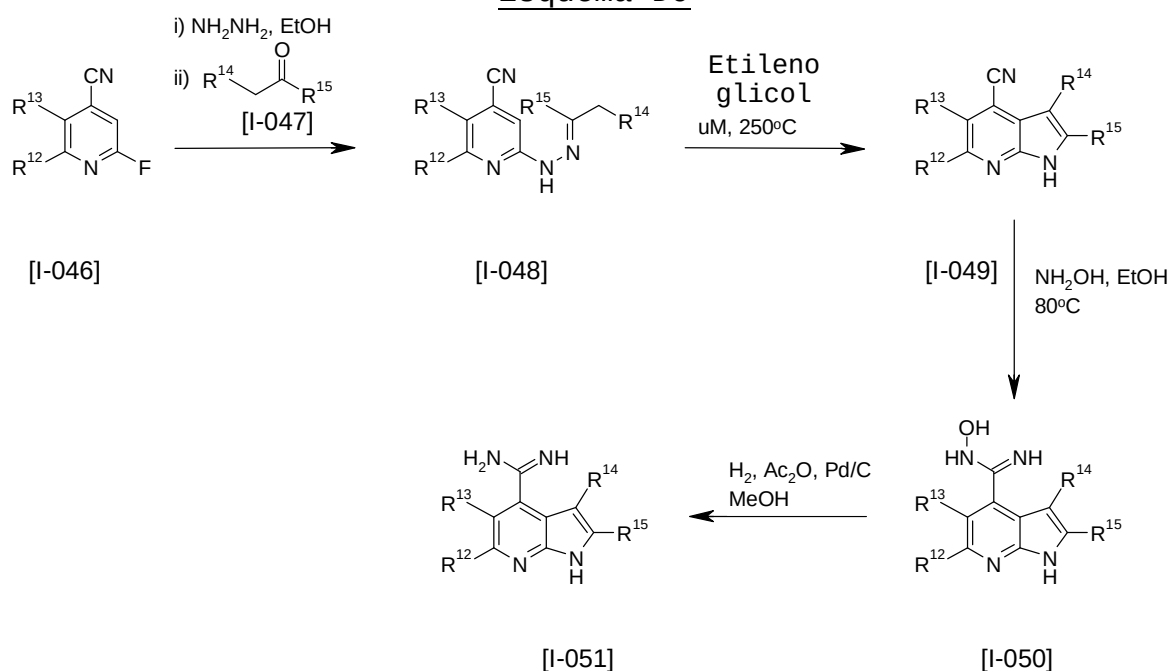
anidrido acético (0,45 mL, 4,81 mmol) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente por 1,5 h. Adicionou-se 10% de Pd/C (50 mg) e se agitou a mistura reagente em atmosfera de hidrogênio (balão) 3 h. Filtrou-se a mistura reagente através de celite, lavando com MeOH e o filtrado foi concentrado por evaporação rotatória. O resíduo foi agitado em HCl 4M em dioxano e o sólido resultante foi filtrado e secado a vácuo para dar dicloridrato de 2-(diflúor-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina (1,022 g, 90%). Método de LCMS: 5 (RT= 0,55 min, MI+1= 211).

Síntese geral de derivados 3,2-dissubstituído-azaindol de fórmula geral [I-051] Esquema D9

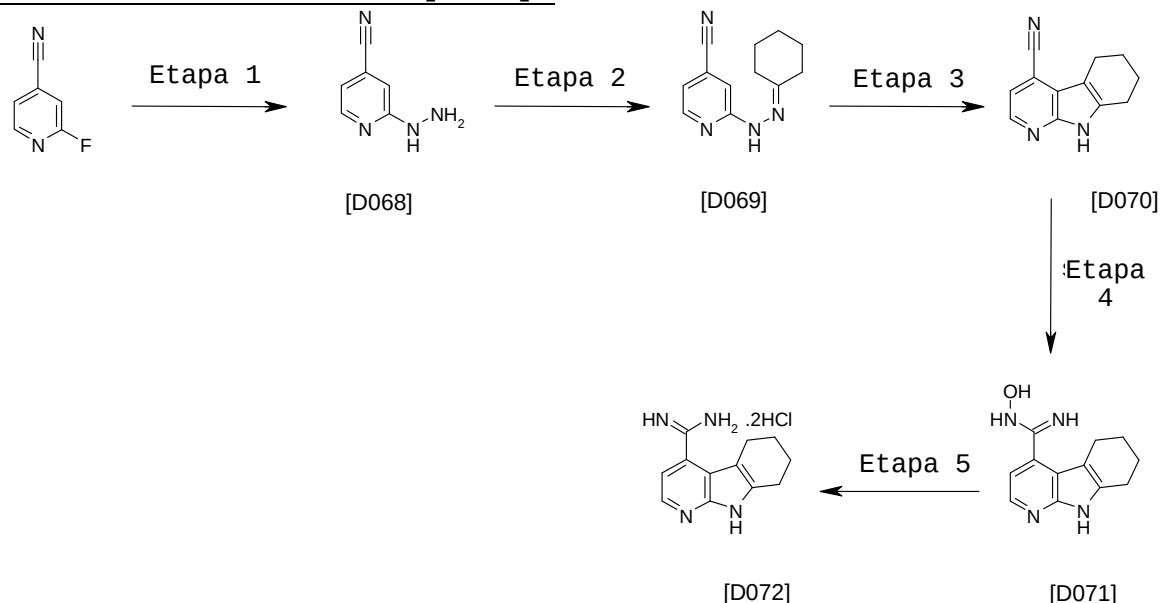
[01374] Prepararam-se os derivados 3,2-dissubstituído-azaindol de fórmula geral [I-051] pela reação de um derivado de 2-flúor-isonicotinonitrila de fórmula geral [I-046] com hidrazina hidratada num solvente prótico polar tal como EtOH. Depois, o intermediário de reação bruto reagiu com um derivado de cetona de fórmula [I-047] num solvente prótico polar tal como EtOH; após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna. Depois, aqueceu-se a hidrazona intermediária de fórmula geral [I-048] num solvente de alto ponto de ebulição tal como etileno glicol em aquecimento por micro-ondas a 250°C para produzir o derivado 3,2-dissubstituído 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila de fórmula geral [I-049] após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido seguida por cromatografia de coluna. Depois, o derivado 3,2-dissubstituído 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila intermediário de fórmula geral [I-049] reagiu com

hidroxilamina (50% peso/peso em água) e com um solvente prótico polar tal como EtOH em temperatura elevada. A N-hidroxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida 3,2-dissubstituída intermediária de fórmula geral [I-050] foi então submetida a uma reação de hidrogenólise com anidrido acético num solvente prótico polar tal como metanol, um catalisador de paládio, tal como paládio sobre carvão vegetal ativado, numa atmosfera de hidrogênio gasoso, para produzir os derivados 3,2-dissubstituídos de aza-indol de fórmula geral [I-051] Esquema D9.

Esquema D9



Síntese de dicloridrato de 6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-4-carboxamidina [D072]:



Etapa 1: Síntese de 2-hidrazino-isonicotinonitrila [D068]

[01375] Numa solução de 2-flúor-isonicotinonitrila (4,99 g, 40,90 mmol) em EtOH (25 mL) adicionou-se hidrazina hidratada (50%, 3 mL, 45 mmol). Agitou-se a solução em temperatura ambiente de um dia para outro. Durante este período um sólido precipitou da reação. O sólido foi coletado por filtração e lavado com EtOH. Outra quantidade de sólido foi coletada no filtrado e lavada com EtOH. Ambos os sólidos foram combinados para produzir 2-hidrazino-isonicotinonitrila (4,51 g, 82%). Método de LCMS: 5, RT: 0,58 min, MI: 135 (MH)⁺. NMR de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) 8,13 (d, 1H), 8,05 (brs, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,30 (brs, 2H).

Etapa 2: Síntese de 2-(N'-ciclo-hexilideno-hidrazino)-isonicotinonitrila [D069]

[01376] Numa solução de 2-hidrazino-isonicotinonitrila [D068] (2,80 g, 20,87 mmol) em EtOH (50 mL) adicionou-se ciclo-hexanona (2,4 mL, 22,96 mmol). Agitou-se a mistura em

temperatura ambiente por 1 h. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (eluindo com ciclo-hexano/AcOEt de 8:2 a 1:1). As frações correspondentes foram combinadas e concentradas em pressão reduzida para produzir 2-(N'-ciclo-hexilideno-hidrazino)-isonicotinonitrila (3,0 g, 67%). Método de LCMS: 5, RT: 4,59 min, MI: 215 (MH)⁺.

Etapa 3: Síntese de 6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-4-carbonitrila [D070]

[01377] Uma suspensão de 2-(N'-ciclo-hexilideno-hidrazino)-isonicotinonitrila [D069] (3,0 g, 14,00 mmol) em etileno glicol (5 mL) foi aquecida por micro-ondas a 250°C por 40 min. A solução grossa foi dissolvida em AcOEt/H₂O e a fase orgânica foi isolada, lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio e concentrada em pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (eluindo com ciclo-hexano/AcOEt: 8:2 a 4:6) e as frações correspondentes foram combinadas e concentradas em pressão reduzida para produzir 6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-4-carbonitrila como um sólido bege (0,49 g, 18%). Método de LCMS: 5, RT: 5,19 min, MI: 198 (MH)⁺.

Etapa 4: Síntese de N-hidroxi-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-4-carboxamidina [D071]

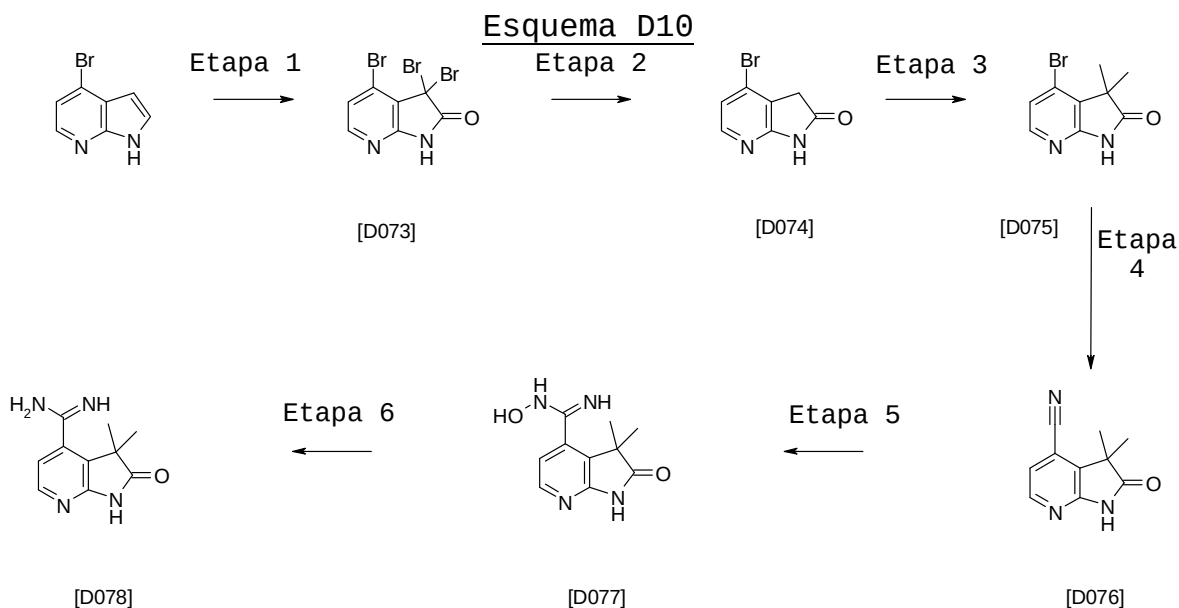
[01378] Uma mistura de 6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b] indol-4-carbonitrila [D070] (0,49 g, 2,48 mmol), hidroxilamina (50% peso/peso em água, 0,25 mL) e EtOH (10 mL) foi agitada a 60°C de um dia para outro. Depois, evaporou-se o solvente e a mistura foi submetida a azeótropo com tolueno (2 x) a vácuo para produzir N-hidroxi-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b] indol-4-carboxamidina (0,57 g, 100%). Método de

LCMS: 5, RT: 1,32 min, MI: 231 (MH)⁺. NMR de ¹H (500 MHz, d6-DMSO) 11,25 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,72 -2,66 (m, 4H), 1,83 -1,76 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H).

Etapa 5: Síntese de dicloridrato de 6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-4-carboxamidina [D072]

[01379] Em temperatura ambiente, agitou-se N-Hidroxi-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-4-carboxamidina [D071] (0,55 g, 2,41 mmol) em metanol e depois, adicionou-se, gota a gota, anidrido acético (0,28 mL, 2,90 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 30 min, e depois, adicionou-se 5% de paládio sobre carvão vegetal (55 mg). Borbulhou-se hidrogênio através da mistura por 5 min. Depois, a mistura foi deixada agitando em temperatura ambiente de um dia para outro em atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de celite e concentrada a vácuo para produzir um sólido bege claro. Adicionou-se HCl 4N em 1,4-dioxano (5 mL) e se triturou o sólido resultante. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se adicionou mais HCl 4N (5 mL), triturou-se o sólido e se removeu o solvente em pressão reduzida para produzir dicloridrato de 6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-4-carboxamidina como um sólido marrom (0,65 g, 94%). Método de LCMS: 5, RT: 1,00 min, MI: 215 (MH)⁺. NMR de ¹H (500 MHz, d6-DMSO) 12,18 (s, 1H), 10,90 (brs, 1H), 9,61 (d, 4H), 8,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 4H).

Síntese de dicloridrato de 3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D078] Esquema D10



Etapa 1: Preparação de 3,3,4-tribromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona [D073]

[01380] Numa solução agitada de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5 g, 25,38 mmol) em terciobutanol (11,4 mL) adicionou-se, em pequenas porções, tribrometo de piridínio (90%, 7,24 g, 22,6 mmol) por 20 min. Agitou-se a reação em temperatura ambiente por 56 h. Removeu-se o solvente a vácuo e o resíduo resultante foi misturado com acetato de etila/água (1:1, 160 mL). Filtrou-se a suspensão obtida. A camada orgânica filtrada foi separada da camada aquosa, secada com sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo cor de laranja foi misturado com acetato de etila e submetido a ultrassom durante 30 min. Coletou-se o material insolúvel por filtração. Ambos os sólidos coletados foram combinados e secados a vácuo em temperatura ambiente por 24 h para produzir 3,3,4-tribromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (7,36 g, 78,2%). NMR de ^1H (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 12,25 (bs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Etapa 2: Preparação de 4-bromo-1,3-diidro-pirrol[2,3-

b]piridin-2-ona [D074]

[01381] Em porções, adicionou-se zinco (3,88 g, 59,28 mmol) numa solução de 3,3,4-tribromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona bruta [D073] (7,33 g, 19,76 mmol) em ácido acético (39,5 mL) em nitrogênio a 0°C. A mistura reagente foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 1,5 h. Removeu-se o solvente a vácuo. Após diluição com água, extraiu-se a mistura bruta com acetato de etila. Separou-se a fase orgânica. A camada aquosa foi adicionalmente extraída com uma mistura de diclorometano/isopropanol (4:1, 2 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo. A mistura bruta foi carregada seca sobre sílica e depois purificada por cromatografia de coluna de vaporização rápida usando metanol em diclorometano (0 a 5%) para dar 4-bromo-1,3-diidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (2,2 g, 52,2 %). NMR de ¹H (500 MHz, d6-DMSO) 11,21 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,53 (s, 2H).

Etapa 3: Preparação de 4-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona [D075]

[01382] Numa suspensão agitada de 4-bromo-1,3-diidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona [D074] (1 g, 4,69 mmol) em 2-metil-tetraidrofurano (47 mL) adicionou-se, em pequenas porções, hidreto de sódio (0,47 g, 11,74 mmol). Agitou-se a solução em temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se, em uma porção, iodometano (0,58 mL, 9,39 mmol) e se agitou a reação em temperatura ambiente por 18 h. Cuidadosamente, adicionou-se água (20 mL). Removeu-se o solvente a vácuo. O precipitado obtido foi filtrado, enxaguado rapidamente com isopropanol e secado a vácuo a 40°C para dar 4-bromo-3,3-dimetil-1H-

pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (668 mg, 59 %). NMR de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 11,27 (bs, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 1,37 (s, 6H).

Etapa 4: Preparação de 3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D076]

[01383] Combinaram-se 4-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona [D075] (1 g, 4,15 mmol), cianeto de zinco (0,58 g, 4,98 mmol), zinco em pó (0,05 g, 0.83 mmol), e aduto em diclorometano de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (0,17 g, 0,21 mmol) num frasco de micro-ondas de 5 mL em dimetilformamida (2.6 mL), jateado com nitrogênio, selada e aquecida a 90°C por 2 horas. A mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e depois, lavada com água. Filtrou-se a suspensão através de papel de filtro (grau 114). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 15 mL), secada com sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi carregado seco sobre sílica, depois purificado por cromatografia de coluna de vaporização rápida sobre sílica eluindo com acetato de etila em ciclo-hexano (0 a 30%) para dar 3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila (0,612 g, 78,8 %) como um sólido branco. NMR de ^1H (600 MHz, CDCl_3) 10,89 (bs, 1H), 7,97 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 1,27 (s, 6H).

Etapa 5: Preparação de N-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamidina [D077]

[01384] Num recipiente vedável, preparou-se uma suspensão de 3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D076] (0,51 g, 2,74 mmol) in etanol (3,0 mL). Adicionou-se hidroxilamina 50% peso/peso em água (0,42 mL, 6,84 mmol). A suspensão tornou-se amarelo brilhante e depois

mudou para cor de marfim. Diluiu-se a reação com mais etanol (5.0 mL) e se agitou em temperatura ambiente por 18 h. Aplicou-se ultrassom por 10 min na suspensão e depois ela foi centrifugada por 10 min. Removeu-se o sobrenadante. O sólido restante foi misturado com etanol novo (3 mL), submetido a ultrassom por 10 min e depois centrifugado por 10 min. Removeu-se o sobrenadante e a pasta obtida foi secada a vácuo a 36°C para dar N-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida (0,585 g, 97,1 %). NMR de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 11,04 (bs, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 1,36 (s, 6H).

Etapa 6: Preparação de dicloridrato de 3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D078]

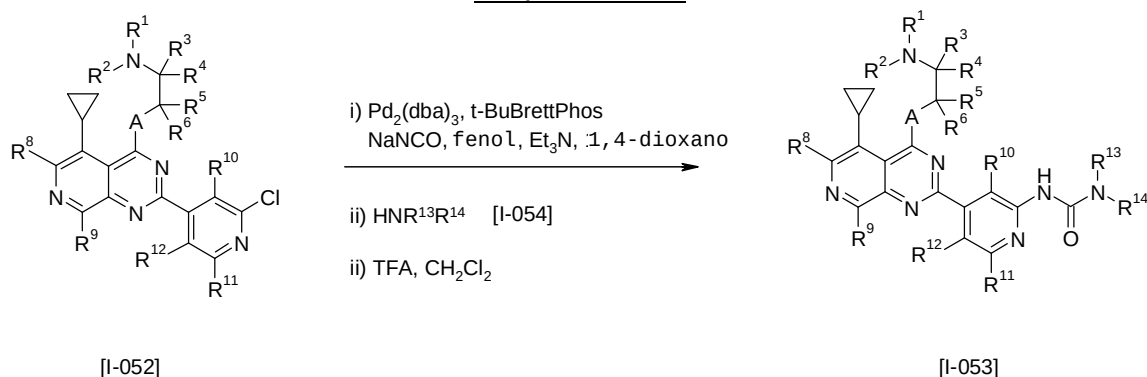
[01385] Preparou-se uma suspensão de N-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida [D077] (0,7 g, 3,16 mmol) em metanol (6,3 mL). Adicionou-se anidrido acético (0,36 mL, 3,8 mmol) e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se mais anidrido acético (0,36 mL, 3,8 mmol) e se agitou a reação em temperatura ambiente por 1,5 h. Adicionou-se mais anidrido acético (0,36 mL, 3,8 mmol) e se agitou a reação em temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se uma quantidade catalítica de paládio em 10% sobre carvão vegetal e se agitou a mistura reagente em atmosfera de hidrogênio por 18 h. A mistura reagente foi filtrada através de celite, lavada com metanol e se concentrou o filtrado a vácuo. O resíduo foi misturado com éter dietílico (6 mL) e tratado com ácido clorídrico 4M em dioxano (2 mL). A suspensão obtida foi submetida a ultrassom por 5 min e depois centrifugada. Descartou-se o sobrenadante e o produto resultante foi secado

a vácuo para dar dicloridrato de 3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxamida (0,758 g, 86,4 %) como um pó roxo. NMR de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) 11,46 (s, 1H), 9,68 (bs, 3H), 8,26 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 1,32 (s, 6H).

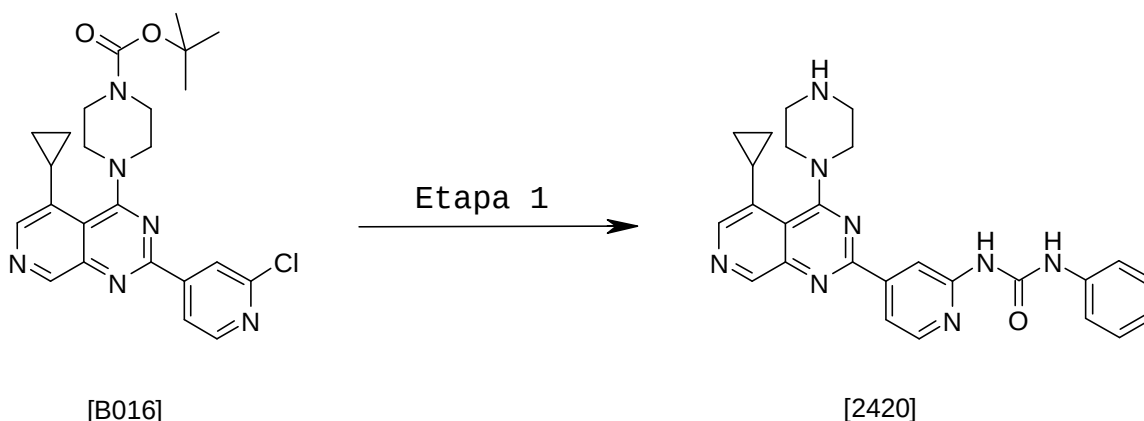
Síntese geral de derivados de [4-(4-amino-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-ureia de fórmula geral [I-053] Esquema D11

[01386] Prepararam-se os derivados de [4-(4-amino-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-ureia de fórmula geral [I-053] pela reação de um derivado de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-052], preparado no Esquema B4, numa reação do tipo Buchwald com isocianato de sódio, um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, um ligante tal como t-BuBrettPhos, uma base tal como Et_3N , num solvente polar tal como EtOH, THF, DMA ou dioxano em alta temperatura por aquecimento térmico ou usando um reator de micro-ondas, com uma amina apropriada de fórmula geral [I-054]. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido ou purificação por liberação de prendedor de troca iônica ácida, os derivados de N-Boc foram desprotegidos com um ácido forte tal como TFA, TCA, ácido metanossulfônico, HCl ou H_2SO_4 num solvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH ou MeOH e o produto de reação bruto foi purificado por cromatografia de fase normal ou por HPLC preparativo de fase reversa.

Esquema D11



Síntese de 1-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-2-piridil]-3-fenil-ureia [2420]



Etapa 1: Síntese de 1-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-2-piridil]-3-fenil-ureia [2420]

[01387] Num frasco de micro-ondas secado em forno, que foi equipado com um septo de tampa rosqueada, carregou-se com tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio(0) (24,5 mg, 0,030 mmol) e t-BuBrettPhos (25,93 mg, 0,050 mmol). O frasco foi evacuado e preenchido com nitrogênio e subsequentemente adicionou-se 1,4-dioxano (2.5 mL). A pasta semifluida roxa resultante foi aquecida a 120°C por 3 min após os quais a cor da mistura resultante mudou para castanho escuro. Um segundo frasco de micro-ondas secado em forno, equipado com uma barra de agitação magnética e com um septo de tampa rosqueada, foi carregado com isocianato de sódio (69,56 mg, 1,07 mmol),

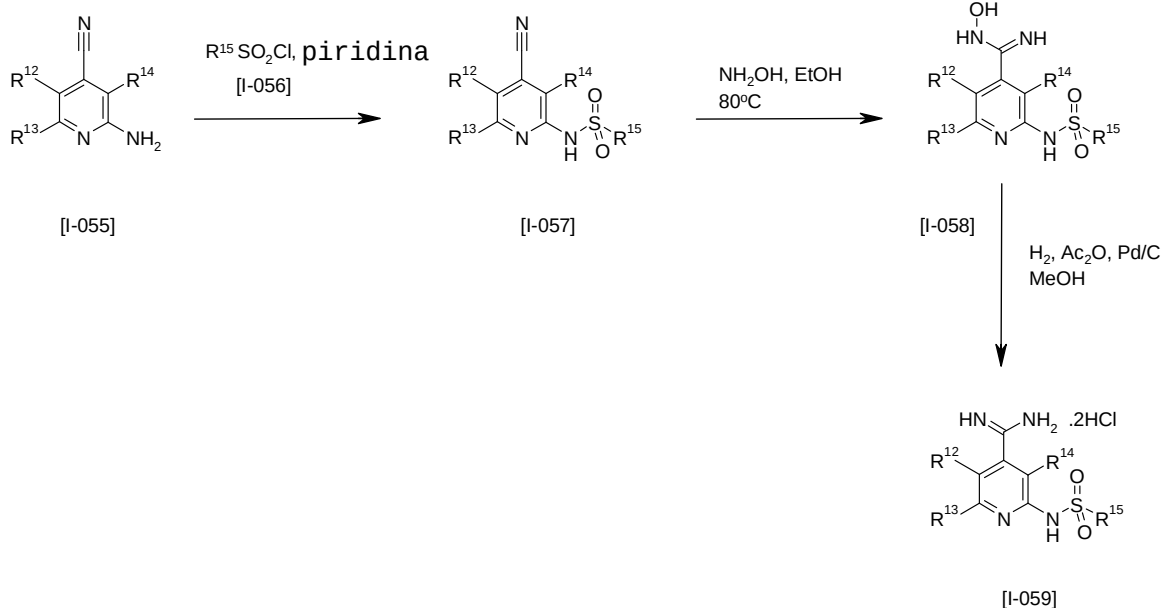
fenol (0,09 mL, 1.07 mmol) e 4-[2-(2-cloro-4-piridil)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terciobutila [B016, preparado de acordo com o Esquema B4] (0,25 g, 0,540 mmol) e preenchido com nitrogênio e se adicionou trietilamina (0,02 mL, 0,130 mmol) via seringa. Depois, transferiu-se a solução de catalisador pré-misturada para o frasco via cânula em atmosfera de nitrogênio. O septo de tampa rosqueada foi substituído por um septo não furado em fluxo constante de nitrogênio e se aqueceu a solução a 120°C por 16 horas. Depois, resfriou-se a mistura reagente até temperatura ambiente após o que se adicionou anilina (0,06 mL, 0,640 mmol) e 1,4-dioxano no frasco em fluxo constante de nitrogênio e se agitou a mistura resultante a 80°C por 15 h. Depois, a mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente e filtrada através de celite. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de vaporização rápida, eluindo com 5-10% de diclorometano/ metanol para produzir o produto desejado com N-Boc protegido que foi agitado em 50% de TFA/DCM em temperatura ambiente por 1 hora para retirar o grupo Boc. O composto foi lavado através de um cartucho SCX-2 e purificado por HPLC preparativo para produzir 1-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-2-piridil]-3-fenil-ureia (15 mg, 6%). Método de LCMS: 6, RT: 2,95 min, MI: 467 (MH)⁺. NMR de ¹H (500MHz, d6-DMSO) 9,65 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,46 (1H, dd), 8,12 (1H, s), 7,95 (1H, dd), 7,56 (2H, d), 7,33 (2H, t), 7,04 (1H, t), 3,78 (4H, m), 2,92 (4H, s), 2,63 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,03 (2H, m).

Síntese geral de derivados de 2-aryl-sulfonil-amino-

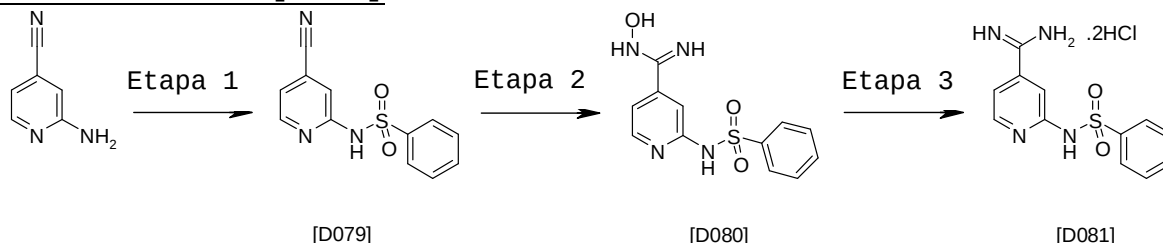
isonicotinamidina de fórmula geral [I-059] Esquema D12

[01388] Prepararam-se os derivados de 2-aryl-sulfonil-amino-isonicotinamidina de fórmula geral [I-059] pela reação de um derivado de 2-amino-isonicotinonitrila de fórmula geral [I-055] com um derivado de cloreto de benzeno-sulfonila substituído de fórmula geral [I-056] num solvente básico, tal como piridina, em temperatura elevada. Depois, o intermediário de reação bruto de fórmula geral [I-057] reagiu com hidroxilamina (50% peso/peso em água) e um solvente prótico polar tal como EtOH em elevada temperatura. O ácido 2-aryl-sulfonil-amino-isonicotinimídico intermediário de fórmula geral [I-058] foi então submetido a uma reação de hidrogenólise com anidrido acético num solvente prótico polar tal como metanol, um catalisador de paládio tal como paládio sobre carvão vegetal ativado numa atmosfera de gás hidrogênio, para produzir o derivado de 2-aryl-sulfonil-amino-isonicotinamidina de fórmula geral [I-059].

Esquema D12



Síntese de dicloridrato de 2-(benzeno-sulfonamido)piridina-4-carboxamidina [D081]



Etapa 1: Síntese de N-(4-ciano-2-piridil)benzeno-sulfonamida [D079]

[01389] Um balão de fundo redondo carregado com barra magnética de agitação, 2-amino-piridina-4-carbonitrila (2 g, 16,79 mmol), cloreto de benzenossulfonila (2,15 mL, 16,79 mmol) e piridina (20 mL) foi agitado e aquecido em condições de refluxo a 140°C por 48 horas. Após realização da reação, a solução foi resfriada até temperatura ambiente e lavada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica separada foi secada com sulfato de magnésio anidro e se removeu o solvente em pressão reduzida. Adicionou-se diclorometano ao óleo obtido e se formou um precipitado sólido branco que foi lavado com quantidades abundantes de diclorometano, metanol e éter dietílico. Secou-se o sólido por sucção para produzir N-(4-ciano-2-piridil)benzeno-sulfonamida, (221 g, 51%) como um sólido branco fofo. Método LCMS: 6, RT: 2,87 min, MI: 260 (MH)⁺.

Etapa 2: Síntese de 2-(benzeno-sulfonamido)-N-hidroxi-piridina-4-carboxamidina [D080]

[01390] Numa solução de N-(4-ciano-2-piridil)benzeno-sulfonamida [D079] (2 g, 7,71 mmol) em etanol (40 mL), adicionou-se, gota a gota, hidroxilamina (50% peso/peso em água, 0,94 mL, 15,43 mmol). Depois, agitou-se a mistura a

80°C de um dia para outro. A mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente e a solução foi evaporada até secar completa em pressão reduzida para produzir 2-(benzeno-sulfonamido)-N-hidroxi-piridina-4-carboxamida (2,25 g, 100%). Método de LCMS: 5, RT: 1,79 min, MI: 293 (MH)⁺.

Etapas 3: Síntese de dicloridrato de 2-(benzeno-sulfonamido)piridina-4-carboxamida [D081]

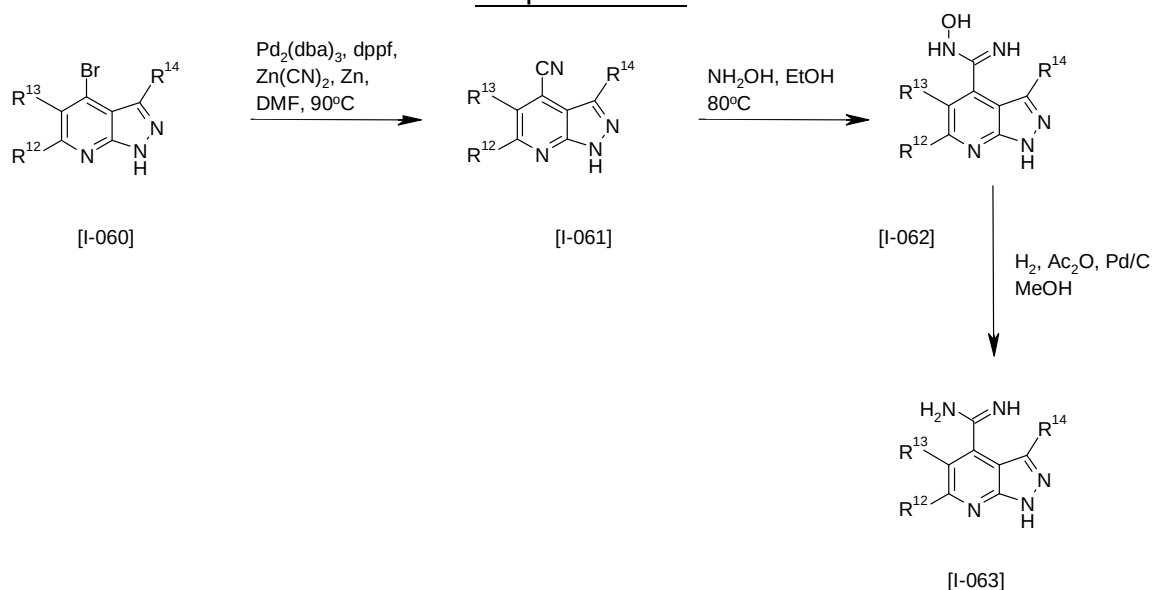
[01391] Adicionou-se anidrido acético (0,47 mL, 4,96 mmol) numa solução agitada de 2-(benzeno-sulfonamido)-N-hidroxi-piridina-4-carboxamida [D080] (1,45 g, 4,96 mmol) em metanol (40 mL). Agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se paládio (5% sobre carbono, 263,9 mg, 2,48 mmol) na mistura e o balão foi evacuado e enchido com hidrogênio. Em atmosfera de hidrogênio (balão), agitou-se a mistura reagente em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado em pressão reduzida. O óleo bruto obtido foi secado usando várias vezes um azeótropo com tolueno. O material bruto obtido foi dissolvido numa solução 4M de HCl em 1,4-dioxano (10 mL) e se evaporou o solvente até secar para produzir dicloridrato de 2-(benzeno-sulfonamido)piridina-4-carboxamida (1,06 g, 61%). Análise por LC-MS por um período de tempo (típico de 24 horas) mostrou uma lenta degradação do composto. Método de LCMS: 5, RT: 1,11 min, MI: 277 (MH)⁺.

Síntese geral de derivados de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida de fórmula geral [I-063] Esquema D13

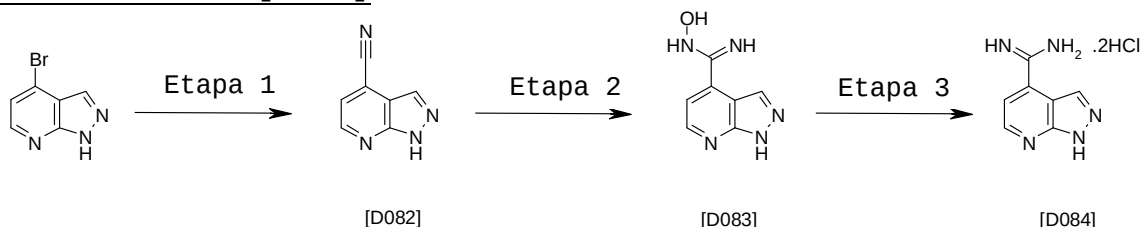
[01392] Prepararam-se os derivados de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida de fórmula geral [I-063] pela reação de um derivado de 4-bromo-1H-pirazol[3,4-b]piridina de

fórmula geral [I-060] numa reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, um ligante tal como dppf, um cianeto reagente tal como $\text{Zn}(\text{CN})_2$, zinco em pó, num solvente aprótico polar tal como DMF em alta temperatura por aquecimento térmico ou usando um reator de micro-ondas. Purificou-se o produto bruto por cromatografia de coluna. Depois, o intermediário de reação de fórmula geral [I-061] reagiu com hidroxilamina (50% peso/peso em água) e um solvente prótico polar tal como EtOH em temperatura elevada. A N-hidroxi-1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamidina intermediária de fórmula geral [I-062] foi então submetida a uma reação de hidrogenólise com anidrido acético num solvente prótico polar tal como metanol, um catalisador de paládio tal como paládio sobre carvão vegetal ativado numa atmosfera de gás hidrogênio, para produzir o derivado de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamidina de fórmula geral [I-063].

Esquema D13



Síntese de dicloridrato de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida [D084]



Etapa 1: Síntese de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carbonitrila [D081]

[01393] Carregou-se um frasco de micro-ondas com 4-bromo-1H-pirazol[3,4-b]piridina (1 g, 5,05 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,71 g, 6,06 mmol), Zn em pó (0,07 g, 1,01 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,46 g, 0,510 mmol), dppf (0,28 g, 0,510 mmol) e DMF (10 mL). O frasco foi selado e aquecido a 90°C de um dia para outro. A mistura foi resfriada e filtrada através de tampão de filtro celite, e depois o tampão foi lavado com AcOEt. O filtrado foi concentrado em pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo bruto em DCM e se adicionou éter dietílico. O sólido resultante foi coletado sem qualquer purificação. Purificou-se o filtrado por cromatografia de coluna (eluindo com ciclohexano/AcOEt de 0 a 100%) para produzir 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carbonitrila como um sólido branco (0,500 g, 69%). Método de LCMS: 5, RT: 2,90 min, MI: 145 (MH)⁺.

Etapa 2: Síntese de N-hidroxi-1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida [D083]

[01394] Uma mistura de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carbonitrila [D082] (1,64 g, 11,38 mmol), hidroxilamina (50% peso/peso em água, 1,11 mL) e EtOH (20 mL) foi agitada a 60°C de um dia para outro. Depois, o solvente foi evaporado e purificado com azeótropo com tolueno (2 x) a vácuo para produzir N-hidroxi-1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida

(2,00 g, 99%). Método de LCMS: 5, RT: 0,91 min, MI: 178 (MH)⁺.

Etapa 3: Síntese de dicloridrato de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida [D084]

[01395] Agitou-se N-hidroxi-1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida [D083] (2,0 g, 11,40 mmol) em metanol (30 mL) na temperatura ambiente e depois, adicionou-se, gota a gota, anidrido acético (1,7 mL, 17,10 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 30 min, e depois, adicionou-se 5% de paládio sobre carvão vegetal (0,20 mg). Borbulhou-se hidrogênio através da mistura por 5 min com uma saída de agulha e depois, agitou-se a mistura em temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogênio de um dia para outro. A mistura foi filtrada através de celite e concentrada a vácuo para produzir um sólido bege claro. Adicionou-se uma solução 4N de HCl em 1,4-dioxano (5 mL) e se triturou o sólido. Removeu-se o solvente em pressão reduzida e se adicionou mais solução 4N de HCl em 1,4-dioxano (5 mL), triturou-se o sólido e se removeu o solvente em pressão reduzida para dar dicloridrato de 1H-pirazol[3,4-b]piridina-4-carboxamida como um sólido marrom (2,60 g, 97%). Método de LCMS: 5, RT: 0,52 min, MI: 162 (MH)⁺.

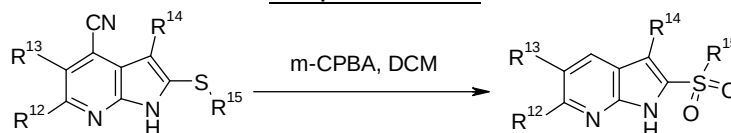
Síntese geral de derivados 2-substituído-sulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila de fórmula geral [I-065]

Esquema D14

[01396] Prepararam-se os derivados 2-substituído-sulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila de fórmula geral [I-065] pela reação de um derivado 2-substituído sulfanil-1H-pirrol[2,3-d]piridina-4-carbonitrila de fórmula geral [I-064], preparado no Esquema D5, com um agente

oxidante tal como mCPBA num solvente halogenado tal como DCM. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido, a mistura reagente bruta foi purificada por cromatografia de coluna.

Esquema D14



[I-064]

[I-065]

Síntese de 2-(benzenossulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D086]



[D085]

[D086]

[01397] Preparou-se uma solução de 2-fenil-sulfanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila [D086, preparado de acordo com o Esquema D5] (0,5 g, 1,99 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) e se resfriou até 0°C. Adicionou-se mCPBA (0,46 g, 1,99 mmol) e se agitou a mistura reagente a 0°C por 2 h. Adicionou-se uma outra porção de mCPBA (0,46 g, 1,99 mmol) e a agitação continuou por mais 3 h. Adicionou-se mais 5% molar de mCPBA e se agitou a mistura reagente em temperatura ambiente de um dia para outro seguido pela adição de mais 5% molar de mCPBA. A mistura reagente foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e depois filtrada, e o precipitado foi lavado com CH₂Cl₂ e secado a vácuo. Triturou-se o precipitado com éter dietílico para dar 2-(benzenossulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonitrila (0,445 g, 75%) como um

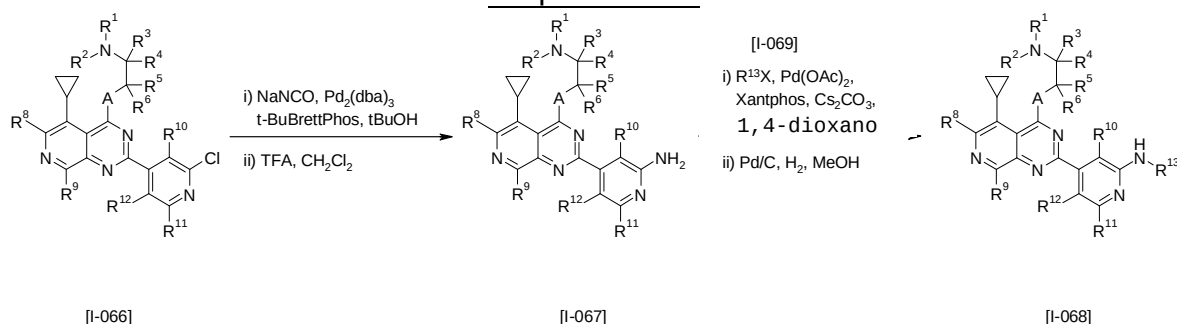
sólido cor de marfim. Método de LCMS: 6, RT= 3,67 min, MI+1= 284. NMR de ^1H (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 13,81 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,12 - 8,10 (2H, m), 7,76 - 7,74 (2H, m), 7,69 - 7,66 (2H, m), 7,37 (1H, s).

Síntese geral de derivados de 5-ciclopropil-2-(2-aril-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I068] Esquema D15

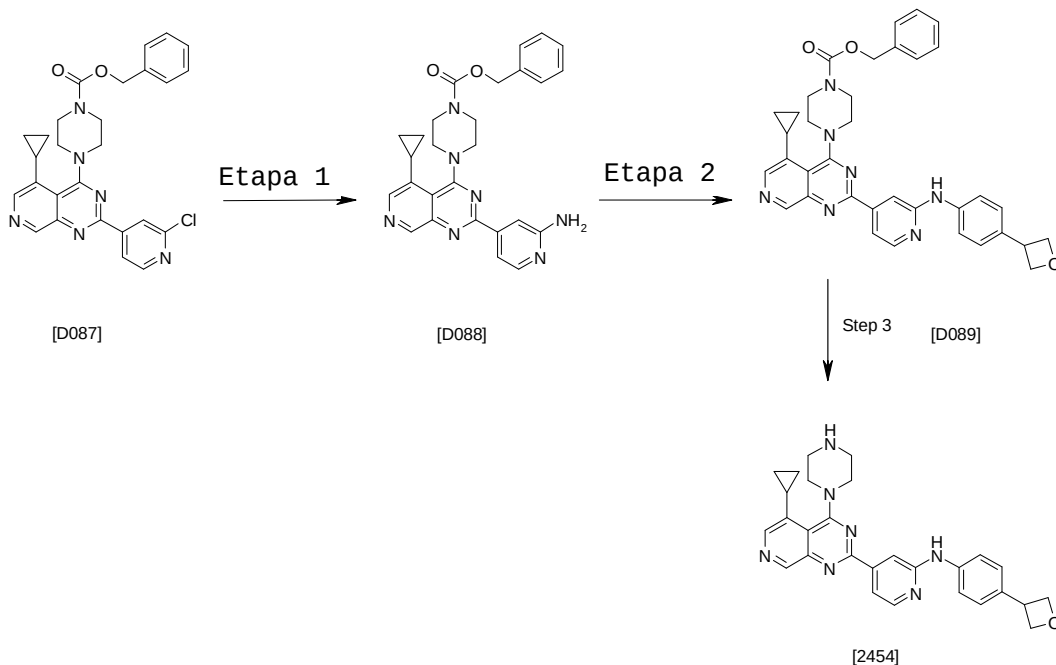
[01398] Preparam-se os derivados de 5-ciclopropil-2-(2-aril-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I068] pela reação de um derivado de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-066], preparado no Esquema B4, numa reação do tipo Buchwald com isocianato de sódio, um catalisador de paládio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, um ligante tal como t-BuBrettPhos, uma base tal como Et_3N , num solvente prótico polar tal como t-BuOH em temperatura elevada por aquecimento térmico ou usando um reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido, a mistura reagente líquida foi purificada por cromatografia de coluna e o intermediário reagiu com um ácido forte tal como TFA num solvente tal como DCM para produzir o intermediário de fórmula geral [I-067], que reagiu numa reação do tipo Buchwald com um catalisador de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, um ligante tal como XANTPHOS, uma base tal como Cs_2CO_3 num solvente polar tal como 1,4-dioxano com um derivado aromático halogenado de fórmula geral [I-069] em temperatura elevada, por aquecimento térmico ou usando um reator de micro-ondas. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por extração líquido-líquido a mistura reagente bruta foi purificada por cromatografia de coluna e o produto

de reação foi submetido a uma reação de hidrogenólise, num solvente prótico polar tal como metanol com um catalisador de paládio, tal como paládio sobre carvão vegetal ativado, numa atmosfera de gás hidrogênio, para produzir derivado de 5-ciclopropil-2-(2-aryl-amino-piridin-4-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il-amina de fórmula geral [I-068].

Esquema D15



Síntese de 4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il)-N-[4-(oxetan-3-il)fenil]piridin-2-amina[2454]



Etapa 1: Síntese de 4-[2-(2-amino-4-piridil)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de benzila [D088]

[01399] Um frasco de micro-ondas secado em forno, que foi equipado com uma barra de agitação magnética e um septo de tampa rosqueada resselável, foi carregado com isocianato de sódio (0.26 g, 3.99 mmol), 4-[2-(2-cloro-4-piridil)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de benzila [D087] (1 g, 2 mmol), Pd₂(dba)₃ (91,4 mg, 0,10 mmol), e tBu-Brett Phos (96,7 mg, 0,20 mmol). O tubo foi evacuado e enchido três vezes com nitrogênio e se adicionou terciobutanol (5 mL) via seringa. O septo com tampa rosqueada resselável foi substituído por um septo não furado em fluxo de nitrogênio contínuo e se aqueceu a solução a 100°C por 18 horas. A mistura reagente foi resfriada até temperatura ambiente, e depois foi filtrada através de uma placa celite, e lavada com trocaesso de EtOAc. Purificou-se o produto bruto por cromatografia de vaporização rápida para produzir o amino derivado de Boc protegido que foi agitado em temperatura ambiente numa solução a 50% de TFA/DCM por 2 hours. A amina livre foi purificada por troca iônica em SCX-2 para produzir 4-[2-(2-amino-4-piridil)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de benzila como um sólido amarelo claro (0.821 g, 85%). Método de LCMS: 6, RT: 2,74 min, MI: 482 (MH)⁺.

Etapa 2: Síntese de 4-[5-ciclopropil-2-[2-[4-(oxetan-3-il)anilino]-4-piridil]pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de benzila [D089]

[01400] Combinou-se 4-[2-(2-amino-4-piridil)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de benzila [D088] (0,25 g, 0,520 mmol), 3-(4-bromo-fenil)oxetano (0,22 g, 1,04 mmol), Pd(OAc)₂ (5,83 mg, 0,030 mmol), XANTPHOS (30,04 mg, 0,050 mmol) e carbonato de

césio (0,34 g, 1,04 mmol) num frasco de micro-ondas BIOTAGE de 2,5 mL que foi jateado com nitrogênio e tampado firmemente com um septo de tampa rosqueada. Adicionou-se 1,4-dioxano (1,25 mL) e se agitou a mistura a 95°C por 18 horas. A mistura reagente foi absorvida em diclorometano e lavada com salmoura. Separaram-se as camadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia eluindo com 5-10% de diclorometano/metanol para produzir 4-[5-ciclopropil-2-[2-[4-(oxetan-3-il)anilino]-4-piridil]pirido [3,4-d]pirimidin-4-il] piperazina-1-carboxilato de benzila (0,221 g, 69%). Método de LCMS: 6, RT: 4,31 min, MI: 614 (MH)⁺.

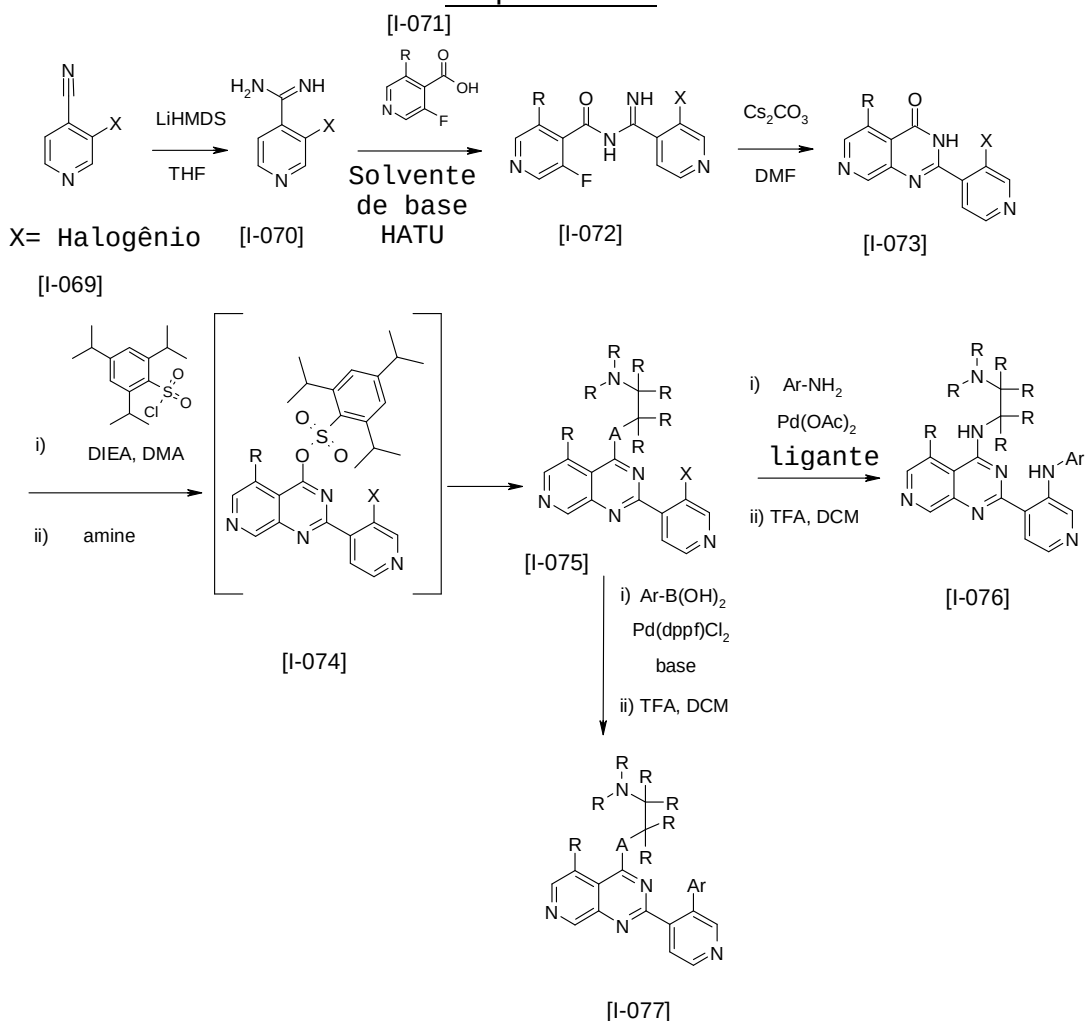
Etapa 3: Síntese de 4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-[4-(oxetan-3-il) fenil]piridin-2-amina [2454]

[01401] Uma solução de 4-[5-ciclopropil-2-[2-[4-(oxetan-3-il)anilino]-4-piridil]pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de benzila [D089] (0,22 g, 0,360 mmol) em metanol (20 mL) foi passada através de um reator de hidrogenação a 50°C, 80 bar por 2 horas (fluxo contínuo). Removeu-se o solvente em pressão reduzida e o óleo obtido foi purificado por cromatografia para produzir 4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-[4-(oxetan-3-il)fenil]piridin-2-amina (0,051 g, 29,7%). Método de LCMS: 6, RT: 2,02 min, MI: 480 (MH)⁺. NMR de ¹H (500MHz, DMSO) 9,34 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,09 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,67 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 4,92 (2H, m), 4,61 (2H, m), 4,19 (1H, m), 3,17 (4H, m), 2,86 (4H, s), 2,62 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,03 (2H, m).

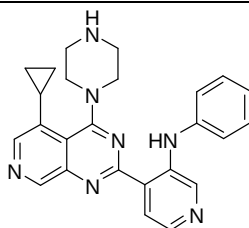
Síntese geral de 2-(3-substituído-piridin-4-il)-4,5-substituído-3H-pirido[3,4-d]pirimidina ([I-076], [I-077], Esquema D16)

[01402] Prepararam-se derivados substituídos de 2-(3-substituído-piridin-4-il)-5-substituído-3H-pirido [3,4-d]pirimidinonas pela reação de 3-halo-4-ciano-piridina de fórmula geral [I-069] com uma amina nucleofílica apropriada tal como hexametil-dissilamida de lítio num solvente aprótico polar tal como THF em temperatura elevada em torno de 50°C. A isonicotinamida de fórmula geral [I-070] foi acoplada com ácido 3-substituído-5-flúor-isonicotínico de fórmula geral [I-071] usando reagentes de acoplamento de amida tais como HATU ou TBTU na presença de uma amina terciária tal como TEA ou DIEA em solvente aprótico polar tal como DMF ou DMA em temperatura ambiente para produzir derivados substituídos de N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamida de fórmula geral [I-072]. Prepararam-se pirido[3,4-d]pirimidin-4-onas substituídas de fórmula geral [I-073] por ciclização intramolecular de N-(imino-piridin-4-il-metil)-isonicotinamidas substituídas na presença de uma base tal como Cs₂CO₃ num solvente aprótico polar tal como tal como DMF o DMA em temperatura de 50-100°C. Preparam-se 4-substituído-1-il-2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidinas de fórmula geral [I-075] pela reação de um derivado de 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol com cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzeno-sulfonila num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP como uma alquilamina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM e uma quantidade catalítica de DMAP. Depois, o 2-piridin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il éster do ácido 6,7-substituído-(2,4,6-triisopropil-benzenossulfônico

intermediário de fórmula geral [I-074] reagiu com um derivado de amino primário ou secundário num solvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP na presença de uma amina terciária tal como Et₃N, DIPEA ou NMM em temperatura ambiente. Os derivados de N-Boc intermediários de 2-(3-halo-piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il-aminas foram submetidos a acoplamentos do tipo Suzuki com um ácido borônico apropriado, catalisador de paládio tal como Pd(OAc)₂, um ligante tal como Dppf e uma base tal como Cs₂CO₃ ou K₃PO₄ num solvente polar tal como dioxano em temperatura elevada de 50-100°C. Após desenvolvimento de reação, tipicamente por uma extração líquido-líquido ou purificação por retenção-liberação de troca iônica ácida, o intermediário foi purificado por cromatografia de coluna e os derivados de N-Boc foram desprotegidos em condições ácidas com um ácido forte tal como TFA, HCl num solvente tal como DCM, DCE ou 1,4-dioxano ou por retenção e liberação de resinas de ácido sulfônico tal ácido toluenossulfônico apoiado em polímero e se purificou o produto de reação bruto de fórmula geral [I-077] por cromatografia em fase normal ou HPLC preparativo em fase reversa.

Esquema D16

Síntese de [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-fenilamina [2340]

**Etapa 1**

[01403] Num balão de fundo redondo de 50 mL equipado com barra de agitação, condensador de refluxo e adaptador de entrada de gás, adicionou-se uma solução 1,0M de hexametildissilazida de lítio em tetraidrofurano (30,0 mL, 30,0 mmol)

e 3-bromo-isonicotinonitrila (2,0 g, 11 mmol) e se agitou numa atmosfera de nitrogênio. Imediatamente, a mistura escureceu para um azul esverdeado escuro. A mistura foi aquecida a 50°C e agitada por 3 horas. A solução de verde escuro foi resfriada até temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente. O sólido foi dissolvido em metanol (100 mL), transferido para um frasco maior e evaporado repetidamente. Colocou-se o sólido recuperado em alto vácuo de um dia para outro. Isolou-se 3-bromo-isonicotinamidina como um sólido bruto verde acastanhado (2.5 g). NMR de ^1H (400 MHz, D_2O , δ): 8,69 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), LC/MS = 199,94, 201,92 (MH)+.

Etapas 2

[01404] Uma solução de ácido 3-ciclopropil-5-flúor-isonicotínico (2,2 g, 12 mmol), hexaflúor-fosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (5,0 g, 13 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (9,6 mL, 55 mmol) em N,N-dimetil-formamida (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se 3-bromo-isonicotinamidina (2,2 g, 11 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Evaporou-se DMF em pressão reduzida para produzir uma pasta semifluida espessa. Adicionou-se água (100 mL). Extraiu-se a mistura com acetato de etila (250 mL). Lavou-se a camada orgânica com água (3 x 100 mL) e com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para formar uma espuma marrom escuro. Uma suspensão da espuma marrom escuro e carbonato de cézio (7,2 g, 22 mmol) em N,N-dimetil-acetamida (20 mL) foi aquecida a 90°C de um dia para outro em atmosfera de nitrogênio. A suspensão de cor

marrom escuro foi resfriada até temperatura ambiente. A mistura foi neutralizada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio até pH de aproximadamente 7. A suspensão foi agitada por 30 min, filtrada e enxaguada com água. O sólido marrom úmido foi triturado com etanol (25 mL), filtrado e enxaguado com etanol e secado por sucção. Isolou-se 2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ona como um sólido castanho (1,57 g, 41%), NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ): 12,95 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,75 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H). LC/MS= 343,06, 345,04 (MH)+.

Etapas 3

[01405] Numa suspensão agitada de 2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,58 g, 1,7 mmol), 4-dimetilamino-piridina (20,0 mg, 0,164 mmol) e trietilamina (0,50 mL, 3,6 mmol) em N,N-dimetil-formamida (5 mL) adicionou-se cloreto de 2,4,6-triisopropil-benzenossulfonila (0,61 g, 2,0 mmol). Agitou-se a suspensão em temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se 1-piperazina-carboxilato de terciobutila (0,38 g, 2,0 mmol) e se agitou a mistura em temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se água (20 mL). O sólido resultante foi filtrado, enxaguado com água e secado por sucção. Isolou-se o terciobutil éster do ácido 4-[2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico como sólido castanho (0,79 g, 90%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ): 8,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,90-3,45 (m, 8H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,31-1,25 (m,

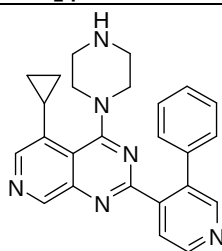
2H), 1,08-1,03 (m, 2H). LC/MS = 511,12, 513,10 (MH)+.

Etapa 4

[01406] Carregou-se um tubo, contendo barra de agitação, com terciobutil éster do ácido 4-[2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,1955 mmol), anilina (22,0 µL, 0,241 mmol), acetato de paládio (5,0 mg, 0,022 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (14,0 mg, 0,0242 mmol), carbonato de cézio (100,0 mg, 0,3069 mmol) e 1,4-dioxano (1 mL). A mistura foi desgaseificada e jateada com argônio. Selou-se o tubo e se aqueceu a mistura reagente a 90°C de um dia para outro. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com diclorometano (10 mL), filtrada através de um tampão de terra diatomácea e se evaporou o filtrado. Purificou-se o resíduo via cromatografia em sílica gel (12 g, 0%→5% metanol/diclorometano). As frações desejadas foram combinadas e evaporadas. Dissolveu-se a resina amarela em cloreto de metileno (1 mL) e se adicionou ácido trifluor-acético (1 mL, 10 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 10 minutos. Evaporaram-se os voláteis. Purificou-se o resíduo via cromatografia em fase reversa (5%→50% acetonitrila/água com 0,1% de TFA como um modificador). As frações desejadas foram combinadas, congeladas e liofilizadas para produzir [4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-fenilamina como o sal de ácido trifluor-acético como um liofilizado laranja (0,0811 g, 77%). NMR de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 11,18 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,95 (br

s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H). LC/MS = 424,28 (MH)+.

Síntese de 5-ciclopropil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [2341]

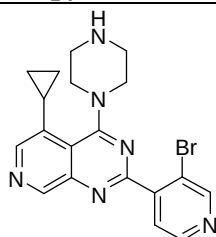


Etapa 1

[01407] Carregou-se um tubo contendo barra de agitação com terciobutil éster do ácido 4-[2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (100,0 mg, 0,1955 mmol), ácido fenil-borônico (36,0 mg, 0,295 mmol), [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloro-paládio (II), complexado com diclorometano (1:1) (8,0 mg, 0,0098 mmol), fosfato de potássio (125,0 mg, 0,5889 mmol) e 1,4-dioxano (2 mL). A mistura foi desgaseificada e jateada com argônio. Selou-se o tubo e se aqueceu a mistura reagente a 90°C por 3 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com diclorometano (10 mL), filtrada através de um tampão de terra diatomácea e se evaporou o filtrado. Purificou-se o resíduo via cromatografia usando sílica gel (12 g, 0%→5% metanol/diclorometano). As frações desejadas foram combinadas e evaporadas para produzir uma resina escura. Dissolveu-se a resina escura em cloreto de metileno (1 mL) e se adicionou ácido triflúor-acético (1 mL, 10 mmol). Agitou-se a mistura em temperatura ambiente por 10 minutos. Evaporaram-se os voláteis. Purificou-se o resíduo via cromatografia em fase

reversa (5%→50% acetonitrila/água com 0,1% de TFA como modificador). As frações desejadas foram combinadas, congeladas e liofilizadas. Isolou-se 5-ciclopropil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina como o sal de ácido trifluór-acético como uma resina liofilizada amarela (0,0691 g, 67%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ): 8,99 (s, 1H), 8,82-8,60 (m, 4H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 2H), 3,33 (br s, 4H), 2,99 (br s, 4H), 2,57-2,50 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H). LC/MS= 409,25 (MH)+.

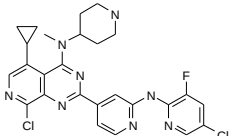
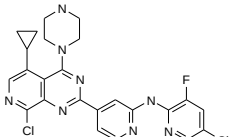
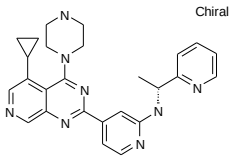
Síntese de 2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina [2349]



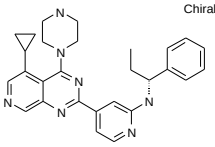
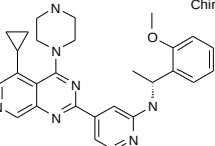
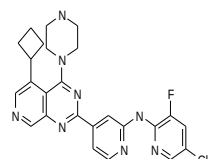
Etapas 1

[01408] Preparou-se 2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina a partir de terciobutil éster do ácido 4-[2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (57.5 mg, 0.112 mmol) e ácido trifluór-acético (0,25 mL, 3,2 mmol) em cloreto de metileno (0,25 mL). Isolou-se o produto como o sal de ácido trifluór-acético como um liofilizado amarelo claro (0,0189 g, 32%). NMR de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ): 9,06 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (br s, 2H), 8,73 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,25-3,70 (m, 4H), 3,30 (br s, 4H), 2,71-2,64 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H). LC/MS=411,11, 413,08 (MH)+.

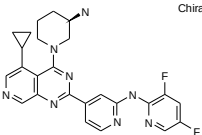
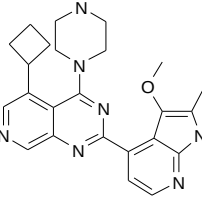
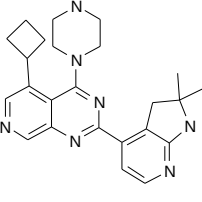
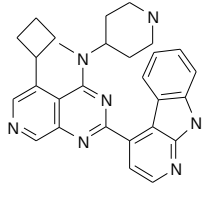
[01409] Os compostos seguintes foram sintetizados de acordo com o Esquema particular indicado ou qualquer um dos outros Esquemas providos acima usando procedimentos, materiais de partida e/ou intermediários análogos.

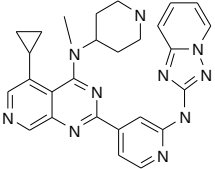
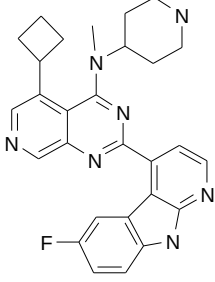
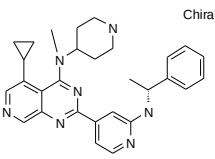
Ex	Estrutura	Esquema	Análise		Nome
2301		[B4]	540 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9,98 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,33 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,90-2,14 (br m, 4H), 1,09-1,30 (br m, 2H), 0,94 (m, 2H)	Diflúor-acetato de 4-({8-cloro-2-[2-(5-cloro-3-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metilamino)-piperidina
2302		[B4]	512 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9,88 (s, 1H), 9,00 (br m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,89 (br m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,04 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	Diflúor-acetato de 4-{8-cloro-2-[2-(5-cloro-3-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperazina
2303		[B4]	453,26 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,07 (s, 1H), 8,95 (br s, 2H), 8,62 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 3,90 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,60 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-((R)-1-piridin-2-il-etil)-amina

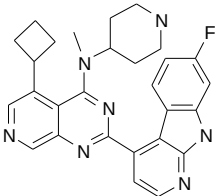
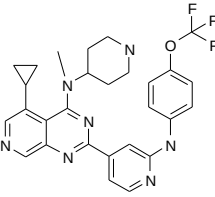
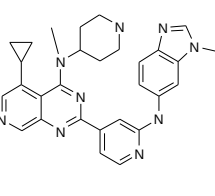
2304		[D3], [D4]	440,27 (M+H)	(dmsO-d6) 11,80 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,98 (br s, 2H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,89 (br s, 4H), 3,37 (br s, 4H), 3,27 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,09 (m, 2H)	2-(2-Ciclopentil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina
2305		[D3], [D4]	454,28 (M+H)	(dmsO-d6) 11,84 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,87-1,62 (m, 6H)	5-Ciclobutil-2-(2-ciclopentil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2306		[D3], [D4]	Método 6, RT: 2,78 min, MI: 476,19 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 11,96 (1H, brs), 9,26 (1H, s), 9,00 (1H, brs), 8,87 (1H, brs), 8,78 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,10 (1H, d), 7,33 (1H, d), 4,28 (1H, q), 3,97-3,69 (4H, m), 3,65 (1H, m), 3,44-3,23 (4H, m), 3,15-3,00 (2H, m), 3,00-2,86 (2H, m), 2,28-2,16 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,90 (1H, m)	5-Ciclobutil-2-[2-(3,3-difluor-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2307		[D3], [D4]	Método 6, RT: 2,57 min, MI: 462,2 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 12,00 (1H, brs), 9,19(1H, s), 9,21-8,80 (2H, brs), 8,35 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,35 (1H, d), 4,27-3,56 (5H, m), 3,47-3,28 (4H, m), 3,16-3,01 (2H, m), 3,01-2,86 (2H, m), 2,73 (1H, m), 1,35-1,20 (2H, m), 1,16-1,01 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-[2-(3,3-difluor-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

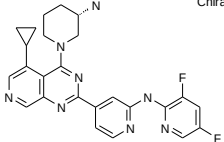
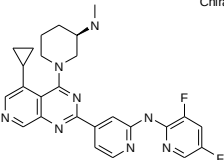
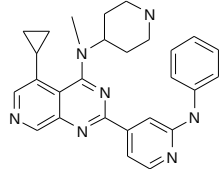
2308		[B4]	466,28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,06 (s, 1H), 8,99 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,64 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 3,89 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,69-2,61 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-((R)-1-fenil-propil)-amina
2309		[B4]	482,27 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,05 (s, 1H), 8,92 (br s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,93 (t, J=7,4 Hz, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 4,50-3,50 (m, 7H), 3,31 (br s, 4H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,51 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[(R)-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amina
2310		[B4]	491 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,06 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,05 (br m, 1H), 8,95 (br m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,09 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,25-3,34 (br m, 4H), 2,43 (m, 2H), 2,07-2,26 (m, 3H), 1,93 (m, 1H)	4-{2-[2-(5-Cloro-3-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclobutil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperazina

2311		[B4]	493,22 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,22 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,91 (br s, 2H), 8,59 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=11,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,53 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,30-3,60 (m, 4H), 3,36 (br s, 4H), 2,76-2,68 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-flúor-quinolin-2-il)-amina
2312		[B4]	468,24 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,07 (s, 1H), 8,96 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 3H), 4,22 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,81 (br s, 2H), 3,32 (br s, 4H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina
2313		[B4]	520 (M+H)	1H-NMR: DMSO 10,27 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,85 (br m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,41 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,12 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,23-2,37 (br m, 4H), 1,85-2,13 (br m, 5H)	4-({2-[2-(5-Cloro-3-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclobutil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metilamino)-piperidina

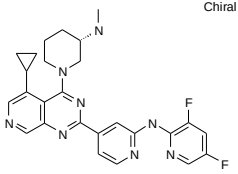
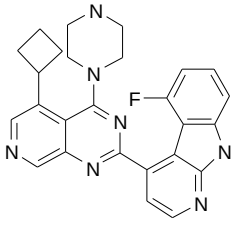
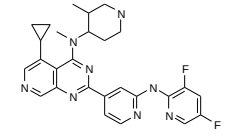
2314		[B4]	475 (M+H)	¹ H-NMF: DMSO 10,26 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,09 (m, 4H), 4,44 (m, 1H), 4,08-4,24 (br m, 1H), 3,27-3,49 (br m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	((R)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)
2315		[D3], [D9]	Método 5: RT: 2.86 min, MI: 430 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 11,46 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,90 (brs, 1H), 8,82 (brs, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,86-3,63 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,3,-3,18 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,25-2,06 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 2H),	5-Ciclobutil-2-(3-metoxi-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2316		[D3],	416 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,77 (s, 1 H) 6,57 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 6,13 (d, J=5,8 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 3,27 (br, s,, 1 H) 2,91 (quin, J=8,7 Hz, 1 H) 2,29 (d, J=2,5 Hz, 2 H) 2,09 (d, J=4,8 Hz, 5 H) 1,65 (d, J=17,8 Hz, 5 H) 1,05 - 1,20 (m, 2 H) 0,53 - 0,89 (m, 6 H) 0,39 - 0,51 (m, 3 H)	5-Ciclobutil-2-(2,2-dimetil-2,3-di hidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2317		[D3],	464 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 12,07 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,29 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,22-2,42 (br m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,92 (m, 3H)	4-{[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metilamino)-piperidina

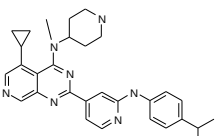
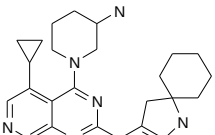
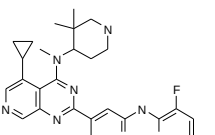
2318		[B4]	493,27 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,75 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,91 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 8,45 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,35-8,19 (m, 2H), 7,95 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,16 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 5H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,09 (br s, 4H), 1,25 (br s, 2H), 0,99 (br s, 2H),	{5-Ciclopropil-2-[2-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2319		[D3],	482 (M+H)	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12,15 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60-8,75 (m, 3H), 8,28 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 4,8, 8,8 Hz), 7,38 (ddd, 1H, J = 2,7, 9,0, 9,0 Hz), 4,81 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,91 (m, 3H)	5-ciclobutil-2-(6-flúor-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-N-metil-N-(4-piperidil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
2320		[B4]	480,29 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,98 (s, 1H), 8,80-8,72 (m, 1H), 8,40-8,29 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,67 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,28 (t, J=7,4 Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 3,44 (br s, 2H), 3,18-3,05 (m, 5H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,03 (br s, 4H), 1,57 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,24 (br s, 2H), 0,98 (br s, 2H),	{5-Ciclopropil-2-[2-((R)-1-fenil-etil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina

2321		[D3],	482 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 12,20 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,96 (dd, 1H, J = 5,9, 8,9 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,62 (br m, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,26 (br m, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 2,5, 9,6 Hz), 7,08 (ddd, 1H, J = 2,5, 9,5, 9,5 Hz), 4,81 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,91 (m, 3H)	[5-Ciclobutil-2-(7-flúor-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina
2322		[B4]	536,20 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,60 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,76-8,69 (m, 1H), 8,35 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,76 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,89-4,80 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,06 (br s, 4H), 1,24 (br s, 2H), 0,98 (br s, 2H),	{5-Ciclopropil-2-[2-(4-triflúor-metoxi-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2323		[B4]	506.29 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,89 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81-8,75 (m, 1H), 8,64 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,06 (br s, 4H), 1,24 (br s, 2H), 0,99 (br s, 2H),	{5-Ciclopropil-2-[2-(3-metil-3H-benzimidazol-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina

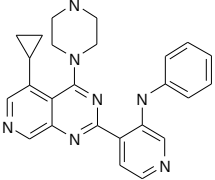
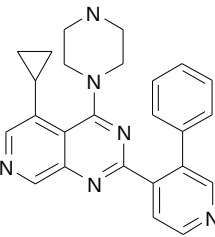
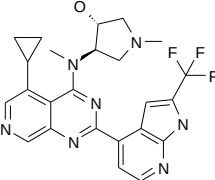
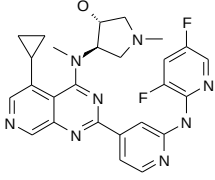
2324	 Chiral	[B4]	475 (M+H)	1H-NMR: DMSO 10,32 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,07 (m, 4H), 4,43 (m, 1H), 4,10-4,23 (br m, 1H), 3,48 (br m, 2H), 3,22 (br m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)	((S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)
2325	 Chiral	[B4]	489 (M+H)	1H-NMR: DMSO 10,47 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,80 (br m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 4,40-4,59 (br m, 1H), 4,02-4,21 (br m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,63 (br m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	((R)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-metil
2326		[B4]	452,27 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,55 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79-8,71 (m, 1H), 8,38-8,25 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (dd, J=5,5, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,5 Hz, 2H), 6,99 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,88-4,79 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 5H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,06 (br s, 4H), 1,25 (br s, 2H), 0,98 (br s, 2H),	[5-Ciclopropil-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina

2327		[B4]	470,25 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,57 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80-8,72 (m, 1H), 8,40-8,27 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 2H), 4,89-4,79 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,24-3,09 (m, 5H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,05 (br s, 4H), 1,24 (br s, 2H), 0,98 (br s, 2H)	{5-Ciclopropil- 2-[2-(4-flúor- fenilamino)- piridin-4-il]- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il}-metil- piperidin-4-il- amina
2328		[B4]	Método 6, RT: 3,33 min, MI: 522 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,67 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,35 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,85 (2H, d), 7,76 (1H, dd), 7,31 (2H, d), 4,25 (1H, m), 3,86 (4H, m), 3,35-3,25 (4H, m), 2,45 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,93 (1H, m),	[4-(5- Ciclobutil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-piridin-2- il)-(4- triflúor- metoxi-fenil)- amina
2329		[D3],	454 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) 12,18 (1 H, s), 9,23 (1 H, s), 8,71 - 9,02 (3 H, m), 8,53 - 8,69 (2 H, m), 7,95 (1 H, d, J=5,0 Hz), 7,56 (1 H, dd, J=8,8, 4,8 Hz), 7,28 - 7,49 (1 H, m), 4,27 - 4,34 (1 H, m), 3,76 - 3,92 (4 H, m), 3,19 - 3,41 (4 H, m), 2,52 - 2,57 (2 H, m), 2,21 - 2,32 (2 H, m), 2,05 - 2,20 (1 H, m), 1,88 - 2,03 (1 H, m)	4-(5- Ciclobutil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-6-flúor-9H- pirido[2,3- b]indol
2330		[D3]	454 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) 12,23 (1 H, s), 9,28 (1 H, s), 8,73 - 9,02 (4 H, m), 8,57 (1 H, d, J=5,0 Hz), 7,96 (1 H, d, J=5,0 Hz), 7,29 (1 H, dd, J=9,8, 2,5 Hz), 7,07 (1 H, td, J=9,3, 2,5 Hz), 4,31 (1 H, quin, J=8,7 Hz), 3,69 - 3,94 (4 H, m), 3,19 - 3,46 (4 H, m), 2,51 - 2,56 (2 H, m), 2,21 - 2,36 (2 H, m), 2,07 - 2,19 (1 H, m), 1,89 - 2,02 (1 H, m)	4-(5- Ciclobutil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il)-7-flúor-9H- pirido[2,3- b]indol

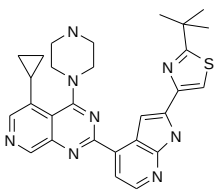
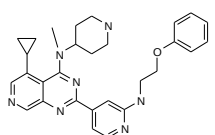
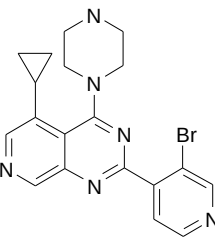
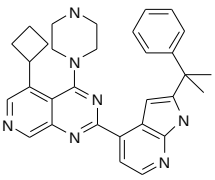
2331	 Chiral	[B4]	489 (M+H)	¹H-NMR: DMSO 10,44 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,80 (br m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 4,41-4,59 (br m, 1H), 4,05-4,21 (br m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (br m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	((S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-metila
2332		[D3]	454 (M+H)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12,39 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 8,65 - 8,93 (3 H, m), 8,61 (1 H, d, J=5,0 Hz), 7,22 - 7,62 (3 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=10,8, 7,5 Hz), 4,29 - 4,34 (1 H, m), 3,71 - 3,83 (2 H, m), 3,61 - 3,71 (2 H, m), 3,21 - 3,38 (2 H, m), 3,04 - 3,21 (2 H, m), 2,52 - 2,59 (2 H, m), 2,20 - 2,32 (2 H, m), 2,05 - 2,20 (1 H, m), 1,91 - 2,02 (1 H, m)	4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-5-flúor-9H-pirido[2,3-b]indol
2333		[B4]	503 (M+H)	¹H-NMR: DMSO 10,43 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,09-1,22 (br m, 4H), 0,99 (m, 2H)	4-({5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metilamino)-3-metil-piperidina

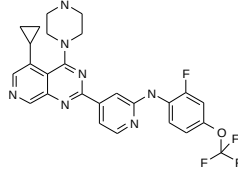
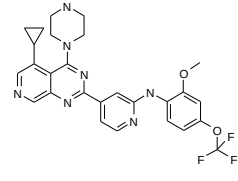
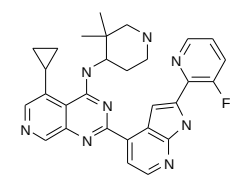
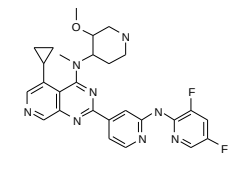
2334		[B4]	494.30 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,35 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,72-8,65 (m, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,87-4,78 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86 (pent, J=6,9 Hz, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,05 (br s, 4H), 1,30-1,16 (m, 7H), 1,01-0,95 (m, 2H),	{5-Ciclopropil-2-[2-(4-isopropil-fenilamino) -piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2335		[D3]	456 (M+H) ⁺	1H NMR (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 9,12 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,98 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 5,04 (br, s,, 1 H) 4,31 (br, s,, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 2,50 - 3,34 (m, 4 H) 2,08 (br, s,, 1 H) 1,49 - 1,77 (série complexa de m, 15 H) 1,25 - 1,32 (m, 2 H) 0,99 - 1,07 (m, 2 H)	1-(5-ciclopropil-2-espiro[1,3-diidropirrol[2,3-b]piridina-2,1'-ciclohexano]-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-amina
2336		[B4]	534 (M+H) ⁺	1H-NMR: DMSO 10,24 (br s, 1H), 9,08 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,28 (m, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,09-1,21 (br m, 7H), 0,98 (m, 2H)	4-({2-[2-(5-Cloro-3-flúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metilamino)-3,3-dimetil-piperidina

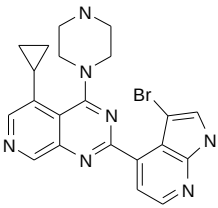
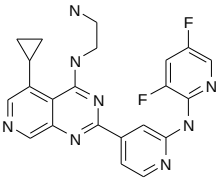
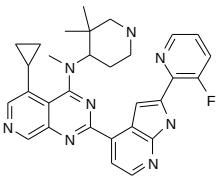
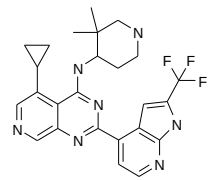
2337		[B4]	541,30 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,99 (s, 1H), 8,85-8,79 (m, 1H), 8,45-8,33 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 5H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,25-1,80 (m, 6H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,25 (br s, 2H), 0,98 (br s, 2H),	(5-Ciclopropil-2-{2-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il-amino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-metil-piperidin-4-il-amina
2338		[B4]	499,35 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,02 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,80-8,72 (m, 1H), 8,38-8,28 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,62, -7,58 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 3H), 3,33-3,11 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 4H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 4H), 0,88-0,82 (m, 2H),	{5-Ciclopropil-2-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2339		[B4]	493 (M+H)	1H-NMR: DMSO 10,45 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,44 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,31 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 4,80-5,15 (br m, 1H), 4,37-4,56 (br m, 1H), 3,94-4,26 (br m, 1H), 3,14-3,76 (br m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,07-2,33 (br m, 1H), 1,75-1,95 (br m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	(1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-fluor-piperidin-3-il)

2340		[D16]	424,28 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11,18 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,95 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-fenilamina
2341		[D16]	409,25 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,99 (s, 1H), 8,82-8,60 (m, 4H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 2H), 3,33 (br s, 4H), 2,99 (br s, 4H), 2,57-2,50 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H),	5-Ciclopropil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidina
2342		[D3], [D4]	484,21 (M+H)	(dmsO-d6) 13,17 (s, 1H), 10,51 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,19 (br s, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 1,36 (br s, 1H), 1,23 (br s, 1H), 1,10 (br s, 1H), 0,99 (m, 1H)	($\pm$)-3,4-trans-4-{{5-Ciclopropil-2-(2-trifluórmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-metil-amino}-1-metil-pirrolidin-3-ol
2343		[B4]	505,24 (M+H)	(dmsO-d6) 10,45 (br m, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,07 (m, 2H), 6,73 (br s, troca, prótons), 5,12 (br s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,21 (br s, 4H), 2,93 (br s, 3H), 2,58 (br s, 1H), 1,35 (br s, 1H), 1,23 (br s, 1H), 1,10 (br s, 1H), 0,98 (m, 1H)	($\pm$)-3,4-trans-4-({5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-metil-amino)-1-metil-pirrolidin-3-ol

2344		[B4]	496,29 (M+H)	(dms _o -d ₆) 10,60 (m, 1H), 9,15 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,20 (br s, troca, prótons), 5,13 (br s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,93 (br s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35 (br s, 1H), 1,21 (br s, 1H), 1,08 (br s, 1H), 0,96 (br s, 1H)	(±)-3,4-trans-4-({5-Ciclopropil-2-[2-((R)-1-fenil-etil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-1-metil-pirrolidin-3-ol (mistura de dois diastereoisômeros)
2345		[D16]	460,21 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10,97 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,92 (br s, 2H), 8,47 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J=2,4 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 3,96 (br s, 4H), 3,33 (br s, 4H), 2,70-2,62 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-(2,6-difluór-fenil)-amina
2346		[D16]	461,18 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 13,10 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,02 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,91 (br s, 2H), 8,56 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 3,98 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 2,68-2,60 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-(3,5-difluór-piridin-2-il)-amina

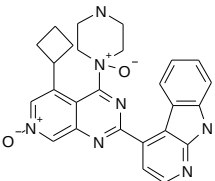
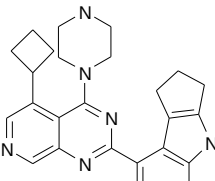
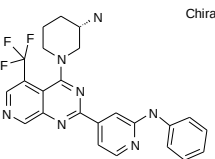
2347		[D3], [D4]	511.23 (M+H)	(dms _o -d ₆) 12,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,82 (br s, 4H, sobreposto na troca, prótons), 3,38 (br s, 4H), 2,76 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (m, 2H), 1,11 (m, 2H)	2-[2-(2-terciobutil-tiazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2348		[B4]	496,26 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8,98 (s, 1H), 8,75-8,66 (m, 1H), 8,35-8,20 (m, 2H), 8,11 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 3H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 5H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 4H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2-fenoxi-etil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2349		[D16]	413,08 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,06 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (br s, 2H), 8,73 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,25-3,70 (m, 4H), 3,30 (br s, 4H), 2,71-2,64 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H)	2-(3-Bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2350		[D3], [D4]	Método 5: RT: 4.35 min, MI: 504 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 11,64 (brs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,37-7,16 (m, 7H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,78 (s, 6H)	5-Ciclobutil-2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

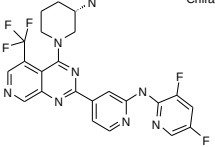
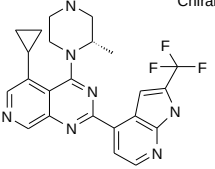
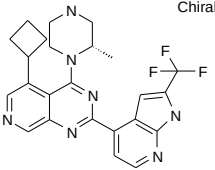
2351		[B4]	Método 6, RT: 3,14 min, MI: 526 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,18 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,40 (1H, t), 8,33 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,45 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 3,94 (8H, s amplo), 2,69 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,09 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-flúor-4-triflúor-metoxi-fenil)-amina
2352		[B4]	Método 6, RT: 2,80 min, MI: 538 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,07 (1H, s), 8,26 (2H, d), 8,19 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 6,98 (1H, d), 3,91 (7H, m), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,09 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metoxi-4-triflúor-metoxi-fenil)-amina
2353		[D3], [D4]	509,24 (M+H)	(dmso-d6) 12,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,13 (s, 3H)	(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(3-flúor-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2354		[B4]	519 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10,31 (br m, 1H), 9,10 (br m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (br m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,00-8,19 (br m, 3H), 4,95 (m, 1H), 3,65-3,85 (br m, 1H), 3,12-3,49 (br m, 7H), 2,89 (br m, 1H), 2,07-2,33 (br m, 4H), 1,21-1,39 (br m, 1H), 1,17 (m, 2H), 0,99 (m, 2H)	4-({5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-diflúor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-metilamino)-3-metoxi-ciclohexano

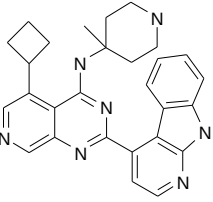
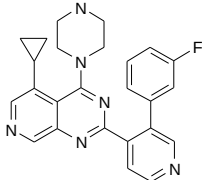
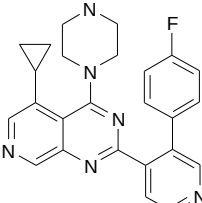
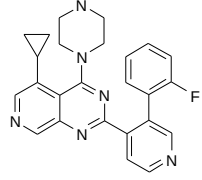
2355		[D3], [D6]	Método 5, RT: 2,65 min, MI: 452,08 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12,36 (1h, s), 9,06 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,50 (1H, d), 4,03-3,68 (4H, m), 3,30 (4H, s), 2,76-2,69 (1H, m), 1,31-1,21 (2H, m), 1,12-1,05 (2H, m)	2-(3-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il) - 5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina
2356		[B4]	435 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,44 (d, J=0,8 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H) 8,09 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,50 - 7,55 (m, 1 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 3,88 - 3,94 (m, 2 H) 3,19 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 2,31 - 2,40 (m, 1 H) 1,33 - 1,40 (m, 2 H) 1,05 - 1,12 (m, 2 H), NH ₂ coalescido com água	N*1*-{ 5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluór-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-etano-1,2-diamina
2357		[D3], [D4]	523,25 (M+H)	(dmso-d6) 12,40 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (br s, 2H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 3,16 (br s, 6H), 2,78 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,22 (m, 7H), 1,00 (m, 2H)	(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(3-fluór-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina
2358		[D3], [D4]	482.22 (M+H)	(dmso-d6) 13,13 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,08 (m, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,12 (s, 3H)	(±)-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina

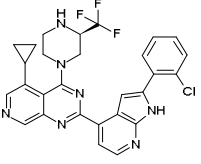
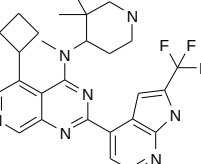
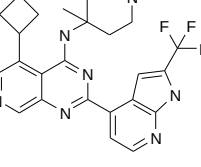
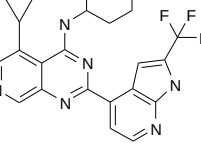
2359		[D3]	410 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12,04 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,62 (1 H, d, J=8,0 Hz), 8,54 - 8,59 (2 H, m), 7,85 (1 H, d, J=5,0 Hz), 7,73 (3 H, br, s), 7,52 - 7,57 (1 H, m), 7,44 - 7,51 (1 H, m), 7,39 (1 H, t, J=5,9 Hz), 7,17 (1 H, ddd, J=8,2, 7,0, 1,1 Hz), 4,47 (1 H, quin, J=8,3 Hz), 3,97 (2 H, q, J=5,9 Hz), 3,19 (2 H, q, J=5,9 Hz), 2,59 (2 H, q, J=8,2 Hz), 2,26 - 2,40 (2 H, m), 2,06 - 2,19 (1 H, m), 1,82 - 1,94 (1 H, m)	N(1)-[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-etano-1,2-diamina
2360		[B4], [D14]	477 (M+H)+	TFA Salt 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,78 - 9,88 (m, 1 H) 8,76 - 9,07 (m, 2 H) 8,73 (s, 1 H) 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 7,79 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 3,84 - 4,01 (m, 4 H) 3,25 - 3,40 (m, 4 H) 2,57 - 2,69 (m, 2 H) 1,20 - 1,31 (m, 2 H) 1,04 - 1,12 (m, 2 H)	{4-[5-Ciclopropil-4-(1-oxi-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluor-piridin-2-il)-amina
2361		[D3], [D4]	496,19 (M+H)	(dmsO-d6) 13,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,48 (br s, 1H), 1,35-1,05 (m, 7H), 1,00 (br s, 2H)	(±)-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluor metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina

2362		[D3], [D4]	468.18 (M+H)	(dmsO-d6) 13,15 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,17 (m, 2H)	[5-Ciclopropil-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2363		[D3], [D4]	454.18 (M+H)	(dmsO-d6) 13,18 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,19 (br s, 4H), 8,00 (s, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,65-2,85 (m, 3H), 2,63 (br s, 1H), 2,08 (br s, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,64 (br s, 1H), 1,29 (br s, 2H), 1,08 (m, 2H)	(S)-1-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina
2364		[D3], [B14]	452 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12,84 (1 H, s), 9,28 (1 H, s), 9,13 (1 H, d, J=8,0 Hz), 8,73 - 9,01 (3 H, m), 8,53 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,11 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,61 - 7,67 (1 H, m), 7,55 - 7,61 (1 H, m), 7,33 (1 H, ddd, J=8,2, 7,0, 1,4 Hz), 4,25 - 4,36 (1 H, m), 3,72 - 3,94 (4 H, m), 3,14 - 3,42 (4 H, m), 2,47 (2 H, br, s), 2,21 - 2,31 (2 H, m), 2,06 - 2,19 (1 H, m), 1,86 - 2,01 (1 H, m)	4-[5-Ciclobutil-4-(1-oxi-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-9H-pirido[2,3-b] indol

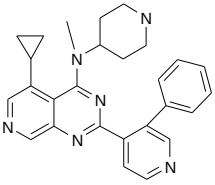
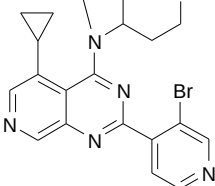
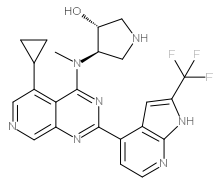
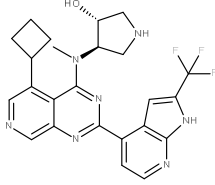
2365		[D3], [B14]	468 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,83 (1 H, s), 8,95 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,85 (2 H, d, J=17,1 Hz), 8,77 (1 H, d, J=1,8 Hz), 8,52 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,38 (1 H, d, J=1,3 Hz), 8,06 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,51 - 7,68 (2 H, m), 7,33 (1 H, ddd, J=8,2, 6,9, 1,3 Hz), 4,16 - 4,22 (1 H, m), 3,80 - 3,85 (4 H, m), 3,23 - 3,39 (4 H, m), 2,37 - 2,48 (2 H, m), 2,15 - 2,30 (2 H, m), 2,00 - 2,14 (1 H, m), 1,81 - 1,94 (1 H, m)	4- [5-Ciclobutil-7-oxi-4-(1-oxi-piperazin-1-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-2-il]-9H-pirido [2,3-b] indol
2366		[D3], [D9]	Método 5, RT: 3,44 min, MI: 426 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 11,69 (brs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,97 (brs, 1H), 8,86 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 4,27 (qt, 1H), 3,91-3,66 (m, 4H), 3,40-3,22 (m, 6H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,49-2,33 (m, 4H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H)	4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-ciclopenta [4,5]pirrol[2,3-b]piridina
2367		[B4]	466,19 (M+H)+	TFA Salt ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,75 - 9,87 (m, 1 H) 9,47 - 9,57 (m, 1 H) 8,99 - 9,04 (m, 1 H) 8,65 - 8,72 (m, 1 H) 8,41 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,24 - 8,31 (m, 1 H) 7,91 - 8,05 (m, 6 H) 3,63 (br, s,, 1 H) 3,48 (br, s,, 1 H) 3,28 (d, J=11,8 Hz, 3 H) 3,06 (br, s,, 1 H) 2,07 (s, 1 H) 1,75 (br, s,, 2 H) 1,52 - 1,69 (m, 2 H)	{4-[4-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-trifluor-metil-pirido[3,4-d] pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-fenilamina

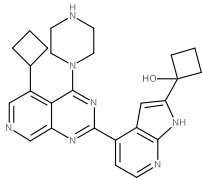
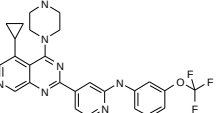
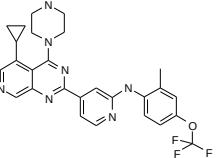
2368		[B4]	503,16 (M+H) ⁺		{4-[4-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-trifluór-metil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluór-piridin-2-il)-amina
2369		[D3], [D4]	454,19 (M+H)	(dmsó-d6; sinais em região alifática em coalescência) 13,20 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,01 (sinal de br, 2H e sinal de água), 4,30-2,90 (m, 6H), 2,75 (br s, 1H), 1,59 (br s, 1H), 1,40-0,80 (m, 6H)	5-Ciclopropil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2370		[D3], [D4]	468,20 (M+H)	(dmsó-d6; atropoisômeros em temperatura ambiente observados em razão de ~1:1, "*" indica H's com sinais distintos nos dois isômeros) 13,20 (br s, 1H), 9,52* (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,09* (br s, 1H), 9,01* (br s, 1H), 8,91* (s, 1H), 8,87* (br s, 1H), 8,77* (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 (app t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,62 (br s, água), 4,96* (br s, 1H), 4,41* (br s, 1H), 4,34* (m, 1H), 4,26* (m, 1H), 3,98* (m, 1H), 3,85* (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 3H), 3,32 (br s, 1H), 3,16* (m, 1H), 2,99* (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,30-1,80 (m, 3H), 1,64* (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08* (d, J = 6,8 Hz, 3H)	5-Ciclobutil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina

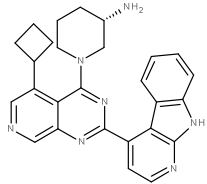
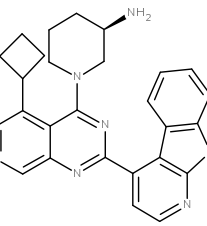
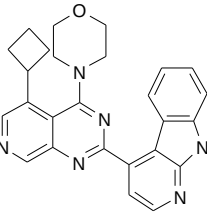
2371		[D3]	464 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,06 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,53 - 8,65 (3 H, m), 8,46 (2 H, br, s), 7,74 (1 H, d, J=5,0 Hz), 7,51 - 7,58 (1 H, m), 7,43 - 7,51 (1 H, m), 7,15 (1 H, td, J=7,5, 1,3 Hz), 6,64 (1 H, s), 4,48 (1 H, d, J=8,5 Hz), 3,21 (4 H, br, s), 2,54 - 2,63 (4 H, m), 2,28 - 2,44 (2 H, m), 2,05 - 2,20 (3 H, m), 1,84 - 1,98 (1 H, m), 1,65 (3 H, s)	[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-yl)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-yl]-(4-metil-piperidin-4-yl)-amina
2372		[D16]	427,21 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,56 (br s, 4H), 2,50-2,43 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H),	5-Ciclopropil-2-[3-(3-fluor-fenil)-piridin-4-yl]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2373		[D16]	427,20 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,65 (d, J=0,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (dd, J=5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,60 (br s, 4H), 2,52-2,45 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 2H), 0,99-0,94 (m, 2H),	5-Ciclopropil-2-[3-(4-fluor-fenil)-piridin-4-yl]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2374		[D16]	427,19 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8,81 (s, 1H), 8,79 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (dd, J=5,0, 0,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 3,45-2,85 (m, 4H), 2,61 (br s, 4H), 2,52-2,44 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 2H),	5-Ciclopropil-2-[3-(2-fluor-fenil)-piridin-4-yl]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

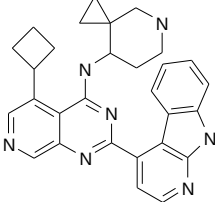
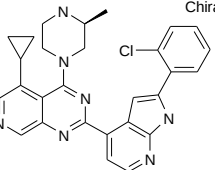
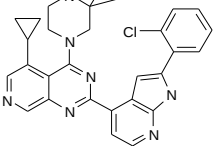
2375	 Absolute	[D3], [D4]	550, 15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,17 (m, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 1,19 (m, 4H)	2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-((R)-3-trifluór metil-piperazin-1-il)-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidina
2376		[D3], [D4]	510, 23 (M+H)	(dmso-d ₆) 13,16 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,17 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40-3,09 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,04 (br s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,06 (br s, 1H)	(±)-[5-Ciclobutil-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina
2377		[D3], [D4]	482, 20 (M+H)	(dmso-d ₆) 13,14 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,63 (br s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,26 (br s, 4H), 2,64-2,50 (m, 4H), 2,36-2,17 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,74 (s, 3H)	[5-Ciclobutil-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2378		[D3], [D4]	480, 18 (M+H)	(dmso-d ₆) 13,14 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,83 (br s, 2H), 8,62 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,33 (br s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,71 (m, 1H)	(±)-(5-aza-espiro[2.5]oct-8-il)-[5-ciclopropil-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina

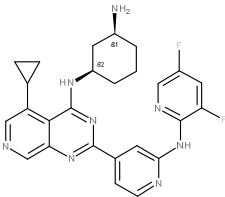
2379		[D3], [D4]	494,20 (M+H)	(dmsó-d6) 13,15 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,84 (br s, 2H), 8,62 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,79 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (br s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 0,80-0,64 (m, 3H)	(±)-(5-aza-espiro [2.5]oct-8-il)-[5-ciclobutil-2-(2-trifluór-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina
2380		[D3], [D4]	466,27 (M+H)	(dmsó-d6) 11,76 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,29 (sinal muito amplo, troca de água, H's), 3,97 (br s, 4H), 3,40 (br s, 5H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 4H), 1,15-1,11 (m, 3H)	5-ciclopropil-2-[2-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2381		[D3], [D4]	466,27 (M+H)	(dmsó-d6) 11,76 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (br s, 2H), 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 5,74 (sinal muito amplo, troca de água, H's), 3,97 (br s, 4H), 3,40 (br s, 5H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 4H), 1,15-1,11 (m, 3H)	5-ciclopropil-2-[2-[(1S,2R,4R)-norbornan-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

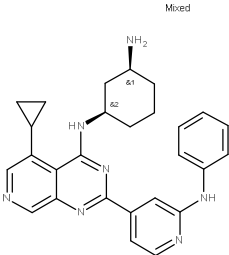
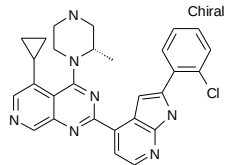
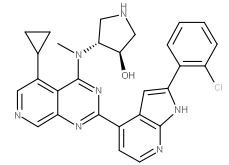
2382		[D16]	437,24 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,88 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,86 (br s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,44-2,00 (m, 4H), 1,74-0,75 (m, 8H)	[5-Ciclopropil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina
2383		[D16]	439,11 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,00-0,95 (m, 9H)	[2- (3-Bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina
2384		[D3], [D4]	470,17 (M+H)	(dmsO-d6) 13,17 (s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,80 (br s, troca, prótons), 4,73 (br s, 2H), 3,92 (br s, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,61 (b, 1H), 1,36 (br s, 1H), 1,23 (br s, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,99 (m, 1H)	(±)-3,4-trans-4-{[5-Ciclopropil-2-(2-triflúor metil-1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-metilamino}-pirrolidin-3-ol
2385		[D3], [D4]	484,20 (M+H)	(dmsO-d6) 13,18 (s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 9,19 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,13 (br s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 2H)	(±)-(3,4-trans)-4-{[5-Ciclobutil-2-(2-triflúor metil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il]-metilamino}-pirrolidin-3-ol

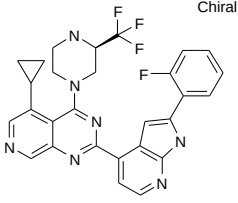
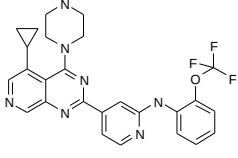
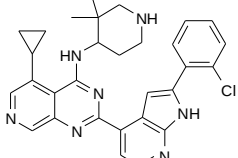
2386		[D3], [D5]	Método 5, RT: 3,47 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,70 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,78 (1H, s), 4,32 - 4,25 (1H, m), 3,87 - 3,80 (2H, br m), 3,75 - 3,68 (2H, br m), 3,26 - 3,12 (4H br m), 2,58 - 2,51 (3H, m sobrepondo com DMSO), 2,36 - 2,31 (3H, m), 2,25 - 2,17 (2H, m), 2,14 - 2,05 (1H, m), 1,94 - 1,87 (2H, m), 1,76 - 1,67 (1H, m)	1-[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-ciclobutanol
2387		[B4]	Método 6: RT: 3.17 min, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,76 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,78 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 6,87 (1H, d), 3,92 (4H, s), 3,34 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-trifluór-metoxi-fenil)-amina
2388		[B4]	Método 6, RT: 2,66 min, MI: 522 [M+H]	¹ H NMR (500MH, DMSO) 9,73 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,81 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,27 (1H, d), 3,91 (4H, s), 3,31 (4H, s), 2,67 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,09 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-4-trifluór-metoxi-fenil)-amina

2389		[D3]	450 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12,06 (1 H, s), 9,08 - 9,29 (1 H, m), 8,76 - 8,91 (1 H, m), 8,61 - 8,71 (1 H, m), 8,54 - 8,61 (1 H, m), 7,78 - 8,11 (4 H, m), 7,55 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,41 - 7,52 (1 H, m), 7,07 - 7,26 (1 H, m), 4,21 - 4,27 (2 H, m), 3,50 - 3,73 (2 H, m), 3,30 - 3,46 (2 H, m), 2,92 - 3,24 (2 H, m), 2,53 - 2,60 (1 H, m), 2,05 - 2,30 (3 H, m), 1,86 - 2,01 (2 H, m), 1,39 - 1,76 (2 H, m)	(S)-1- [5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-yl)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina
2390		[D3]	450 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,06 (1 H, s), 9,08 - 9,29 (1 H, m), 8,76 - 8,91 (1 H, m), 8,61 - 8,71 (1 H, m), 8,54 - 8,61 (1 H, m), 7,78 - 8,11 (4 H, m), 7,55 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,41 - 7,52 (1 H, m), 7,07 - 7,26 (1 H, m), 4,21 - 4,27 (2 H, m), 3,50 - 3,73 (2 H, m), 3,30 - 3,46 (2 H, m), 2,92 - 3,24 (2 H, m), 2,53 - 2,60 (1 H, m), 2,05 - 2,30 (3 H, m), 1,86 - 2,01 (2 H, m), 1,39 - 1,76 (2 H, m)	(R)-1-[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina
2391		[D3]	437 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,04 (1 H, s), 9,18 (1 H, s), 8,82 (1 H, s), 8,64 (1 H, d, J=8,0 Hz), 8,56 (1 H, d, J=5,3 Hz), 7,86 (1 H, d, J=5,0 Hz), 7,51 - 7,59 (1 H, m), 7,42 - 7,50 (1 H, m), 7,17 (1 H, ddd, J=8,2, 7,0, 1,1 Hz), 4,33 (1 H, quin, J=8,7 Hz), 3,48 - 3,88 (8 H, m), 2,52 - 2,57 (2 H, m), 2,07 - 2,31 (3 H, m), 1,87 - 1,98 (1 H, m)	4-(5-Ciclobutil-4-morfolin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol

2392		[D3]	476 (M+H)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 8,53 - 8,72 (5 H, m), 7,82 (1 H, d, J=5,3 Hz), 7,52 - 7,58 (1 H, m), 7,43 - 7,51 (1 H, m), 7,11 - 7,19 (1 H, m), 6,79 (1 H, d, J=6,5 Hz), 4,53 - 4,63 (1 H, m), 4,24 - 4,36 (1 H, m), 3,27 - 3,47 (2 H, m), 3,15 - 3,26 (1 H, m), 2,88 - 3,02 (1 H, m), 2,56 - 2,66 (1 H, m), 2,19 - 2,38 (2 H, m), 2,03 - 2,15 (2 H, m), 1,87 - 1,98 (1 H, m), 0,82 - 0,90 (1 H, m), 0,62 - 0,78 (3 H, m)	(5-aza-espiro[2.5]oct-8-il)-[5-ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina
2393		[D3], [D4]	496, 19	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,19 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,12 (m, 6H), 1,19 (m, 7H)	2-[2-(2-Chloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-diidro-pirido [3,4-d]pirimidina
2394		[D3], [D4]	510, 19	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,32 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,14 (m, 3H), 8,46 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,21 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 3,92 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,23 (m, 10H)	2-[2-(2-Chloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-((3,3-dimetil-piperazin-1-il)-3,4-diidro-pirido [3,4-d]pirimidina

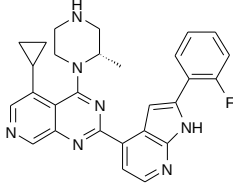
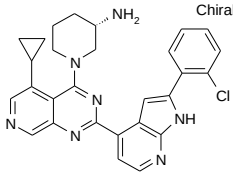
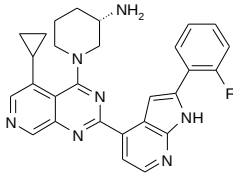
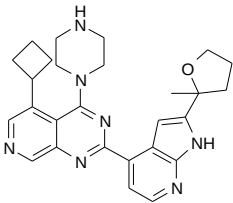
2395		[B4]	489,3 (M+H)⁺	Inseparable mixture of diastereomers, ca, 6:4 ratio of Diastereomer 1:2, Diastereomer 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,48 - 9,58 (m, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,29 - 8,33 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,94 (br, s, 1 H) 7,89 - 7,81 (m, 1H) 7,76 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2H) 4,75 (br, s, 1 H) 3,40 (br, s, 1 H) 2,57 - 2,71 (m, 1 H) 2,03-0,97 (série complexa m, 12 H) diastereoisômero 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,53 (br, s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,94 (br, s, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 6,94 - 7,03 (m, 1 H) 4,41 (br, s, 1 H) 3,28 (br, s, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 2,0-0,95 (série complexa de m, 2 H)	N-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-ciclohexano-1,3-diamina

2396		[B4]	452 (M+H) ⁺	Inseparable mixture of diastereomers, ca, 6:4 ratio of Diastereomer 1:2, Diastereomer 1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,07 (br, s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,37 - 8,43 (m, 1 H) 8,27 - 8,30 (m, 1 H) 8,09-7,77 (m, 6H) 4,76 (br, s, 1 H) 3,41 (br, s, 1 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 1,97-1,01 (série complexa m, 12 H), Diastereoisômero 2:1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,07 (br, s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,37 - 8,43 (m, 1 H) 8,26 - 8,30 (m, 1 H) 8,09-4,77 (m, 6 H) 4,45 (br, s, 1 H) 3,26 (br, s, 1 H) 2,59 - 2,70 (m, 1 H) 2,16-1,01 (série complexa m, 12H)	N-[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-amino-piridin-4-il)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,3-diamina
2397		[D3], [D4]	496, 18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,20 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 3,38 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 1,32 (m, 7H)	2- [2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil -4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidina
2398		[D3], [D4]	512, 18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 9,24 (m, 1H), 9,12 (m, 2H), 8,47 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 8,20 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,85 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,87 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 3,18 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 1,16 (m, 4H)	(±)-(3,4-trans)-4-({2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metilamino)-pirrolidin-3-ol

2399		[D3], [D4]	534,18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,40 (s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,16 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 4,48 (m, 3H), 3,33 (m, 5H), 1,19 (m, 4H)	5-Ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((R)-3-triflúor metil-piperazin-1-il)-3,4-diidro-pirido [3,4-d]pirimidina; combinado com ácido triflúor-acético
2400		[B4]	Método 6, RT: 2,68 min, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO, 3IG0079) 9,06 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,17 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,78 (1H, dd), 7,36-7,32 (2H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 3,92 (4H, s), 3,33 (4H, s), 2,69 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,08 (2H, m), (dmsO-d ₆) 12,25 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,03 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,23-1,10 (m, 3H), 1,12 (s, 3H)	[4- (5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-triflúor metoxi-fenil)-amina
2401		[D3], [D4]	524,21 (M+H)	(dmsO-d ₆) 12,25 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,03 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,23-1,10 (m, 3H), 1,12 (s, 3H)	(±)-{2- [2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina

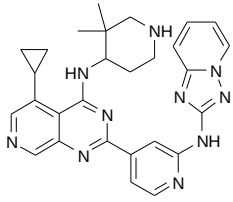
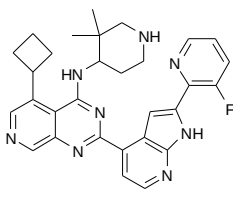
2402		[D3], [D4]	510,19 (M+H)	(dmsO-d6) 12,26 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 3,29-3,14 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,18 (m, 2H)	{2- [2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil - pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2403		[D3], [D4]	538,23 (M+H)	(dmsO-d6) 12,28 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 4,17 (br s, prótons permutáveis), 3,60-2,95 (m, 7H), 2,75 (br s, 1H), 2,23 (br s, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,60-0,80 (m, 8H)	(±)-{2- [2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina
2404		[D3], [D4]	522,22 (M+H)	(dmsO-d6) d: 12,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 8,18-8,06 (m, 3H), 7,92 (br s, 1H), 7,55-7,30 (m, 3H), 5,59 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,51 (br s, troca, prótons), 3,15 (br s, 5H), 2,76 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,94 (br s, 1H), 1,55-0,80 (m, 10H)	(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina

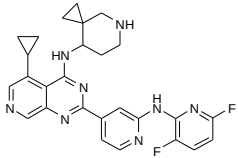
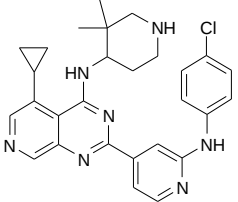
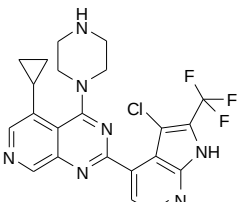
2405		[D3], [D4]	508,27 (M+H)	(dmsO-d6) 12,29 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H), 1,17-1,04 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,05 (s, 3H)	(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2406		[D3], [D4]	494,23 (M+H)	(dmsO-d6) 12,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 3H), 3,29-3,10 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,19 (m, 2H)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2407		[D3], [D4]	480,22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 9,44 (br s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,19 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,44 (m, 3H), 3,47 (m, 7H), 2,82 (m, 1H), 1,21 (m, 7H)	5-Ciclopropil-2-[2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidina
2408		[D3], [D4]	494,22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 9,15 (m, 3H), 8,47 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,22 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 3,94 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,22 (m, 10H)	5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-[2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina

2412		[D3], [D4]	480, 22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,19 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 4,92 (m, 2H), 3,42 (m, 6H), 1,33 (m, 7H)	5-Ciclopropil-2- [2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-4- ((S)-2-metil-piperazin-1-il)-3,4-diidro-pirido [3,4-d] pirimidina
2413		[D3], [D4]	496, 19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,30 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,13 (m, 5H), 7,96 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 1,87 (m, 4H), 1,27 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	(S)-1-{2- [2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il -amina
2414		[D3], [D4]	480.21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,39 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,10 (m, 7H), 7,44 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,28 (m, 2H), 1,07 (m, 2H)	(S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-flúor -fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-diidro-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-piperidin-3-il-amina
2415		[D3], [D4]	Método 5: RT: 3.57 min, MI: 470 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 11,70 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,28 (1H, quinteto, J = 8,7 Hz), 3,96 - 3,89 (2H, m), 3,65 (2H, br, s), 3,51 (2H, br, s), 2,92 (2H, br s), 2,83 (2H, br s), 2,54 - 2,51 (2H, m), 2,36 - 2,32 (1H, m), 2,22 - 2,14 (2H, m), 2,11 - 1,86 (5H, m), 1,62 (3H, s)	5-Ciclobutil-2-[2-(2-metil-tetraidro-furan-2-il)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

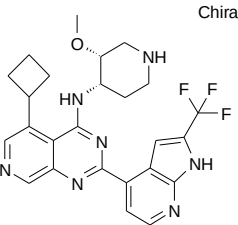
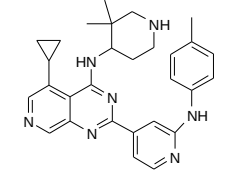
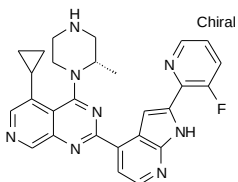
2416		[D3], [D4]	Método 5, RT: 3,25 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11,70 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,08 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,94 - 3,91 (2H, m), 3,85 - 3,53 (4H, d muito amplo), 2,88 (4H, br, s), 2,70 - 2,65 (1H, m), 2,36 - 2,33 (1H, m), 2,00 - 1,90 (3H, m), 1,62 (3H, m), 1,26 - 1,23 (2H, m), 1,04 - 1,01 (2H, m)	5-Ciclopropil-2- [2-(2-metil-tetraidro-furan-2-il)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2417		[D3], [D4]	Método 6, RT: 2,78 min, MI: 476 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11,97 (1H, brs), 9,23 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,36 (1H, s), 4,28 (q, 1H), 3,91-3,58 (3H, m), 3,42-3,07 (7H, m), 2,33 (1H, m), 2,26-2,14 (2H, m), 2,08 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,66 (s, 3H)	5-Ciclobutil-2-[2-(2,2-difluór-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2418		[D3], [D4]	Método 5, RT: 2,21 min, MI: 462 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11,93 (1H, brs), 9,08 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,37 (1H, d), 4,00-3,43 (5H, m), 2,96-2,79 (4H, m), 2,67 (1H, m), 2,30 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,65 (3H, s) 1,31-1,21 (2H, m), 1,05-0,99 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-[2-(2,2-difluór-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2419		[D3], [D5]	Método 6, RT: 2,24 min, MI: 442 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11,68 (1H, brs), 9,07(1H, s), 8,31 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,39 (1H, d), 5,77 (1H, s), 4,17-3,50 (5H, m), 3,19-2,94 (4H, m), 2,70 (1H, m), 2,40-2,28 (3H, m), 1,90 (1H, m), 1,71 (m, 1H), 1,31-1,23 (2H, m), 1,07-1,01 (2H, m)	1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-2-il]-ciclobutanol

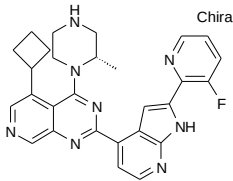
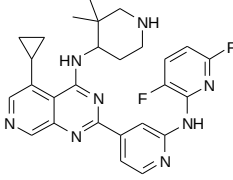
2420		[B4], [D11]	Método 6, RT: 2,95 min, MI: 467 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,65 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,46 (1H, dd), 8,12 (1H, s), 7,95 (1H, dd), 7,56 (2H, d), 7,33 (2H, t), 7,04 (1H, t), 3,78 (4H, m), 2,92 (4H, s), 2,63 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,03 (2H, m),	1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-3-fenil-ureia
2421		[B4]	484,24 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,41 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,01-8,94 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,31 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 8,25-8,14 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,25-3,06 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,30-1,07 (m, 10H),	5-Ciclopropil-2-[2-(4-flúor-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2422		[B4]	507,27 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,93 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,97 (d, J=10,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,85-4,79 (m, 1H), 3,35 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,22-3,07 (m, 3H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,28-1,09 (m, 16H),	{5-Ciclopropil-2-[2-(4-isopropil-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina

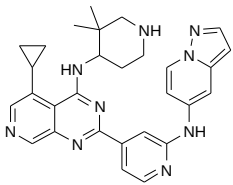
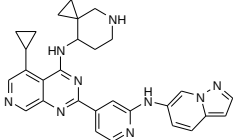
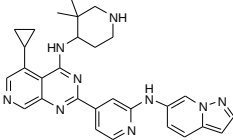
2423		[B4]	507,27 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10,69 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,00-8,92 (m, 2H), 8,89 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J=0,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 8,00 (dd, J=5,6, 0,9 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,15 (dt, J=6,6, 1,9 Hz, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,24-3,00 (m, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,31-1,11 (m, 10H),	{5-Ciclopropil-2- [2-([1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}- (3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2424		[D3], [D4]	523.24 (M+H)	(dmsO-d ₆) 12,39 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,05 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,20 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,14 (s, 3H)	($\pm$)-{5-Ciclobutil-2-[2-(3-flúor-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-il]-pirido[3,4-d] pirimidin-4-il}- (3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina

2425		[B4]	501 (M+H)	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ ppm 9,14 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,49 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,34 (1H, dd, J= 6,3 Hz, J=1,4 Hz), 7,94-7,88 (1H, m), 6,88-6,85 (1H, m), 4,34 1H, (bs), 3,49 (1H, d, J=13,5 Hz), 3,44-3,41 (2H, m), 3,08-3,05 (1H, d, J=13,4 Hz), 2,72-2,62 (2H, m), 2,43-2,35 (1H, m), 1,41-1,33 (3H, m), 1,13-1,08 (1H, m), 0,95-0,80 (4H, m), 1H, 3,49 (d, J=13,5 Hz, 1H, 3,44-3,41 (m, 2H), 3,08-3,05 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,41-1,33 (m, 3H), 1,13-1,08 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 4H),	(5-aza-espiro[2.5]oct-8-il)-{5-ciclopropil-2-[2-(3,6-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina
2426		[B4]	500,22 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,50 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (d, J=10,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J=,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,25-8,12 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,61 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 4,87-4,79 (m, 1H), 3,35 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,25-3,01 (m, 3H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,31-1,07 (m, 10H),	{2- [2-(4-Cloro-fenilamino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2427		[D3], [D7]	Método 5, RT: 3,45 min, MI: 474 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d ₆ -DMSO) 8,96 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,57 (1H, d), 3,89-3,46 (4H, m), 2,84 (4H, s), 2,71-2,59 (1H, m), 1,29-1,24 (2H, m), 1,06-1,01 (2H, m),	2- (3-Cloro-2-trifluor-metil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina

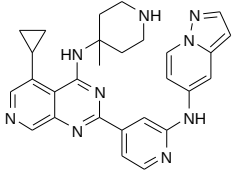
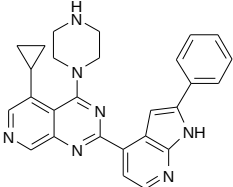
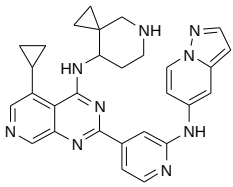
2429		[D3], [D4]	470,17 (M+H)	(dmso-d6) 13,15 (s, 1H), 9,41 (br s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	(±)- [5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3,4-trans)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina
2430		[D3], [D4]	484,18 (M+H)	(dmso-d6) 13,15 (s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,84 (m, 1H)	(±)-[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3,4-trans)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina
2431		[D3], [D4]	484,17 (M+H)	(dmso-d6) 13,14 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,26 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (br s, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,40-3,12 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 3H), 1,16-1,06 (m, 1H)	[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il) - pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3R,4S)-3-metoxi-piperidin-4-il)-amina

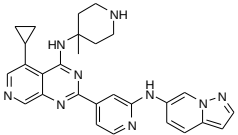
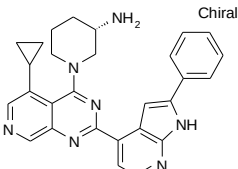
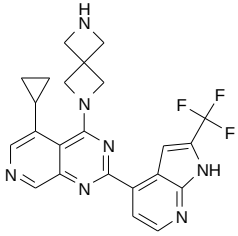
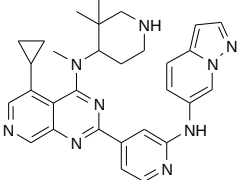
2432	 Chiral	[D3], [D4]	498,21 (M+H)	(dms _o -d ₆) 13,14 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,11 (m, 1H), 8,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 2H)	[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3R,4S)-3-metoxi-piperidin-4-il)-amina
2433		[B4]	480,26 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9,32 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,96 (d, J=14,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,23-8,15 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (dd, J=5,3, 1,1 Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,84-4,75 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,30-1,06 (m, 10H),	[5-Ciclopropil-2-(2-p-tolil-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]- (3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2434	 Chiral	[D3], [D4]	481,21 (M+H)	(dms _o -d ₆ ; sinais em região alifática em coalescência) 12,46 (s, 1H), 9,36 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 5,25-4,60 (m, 1H), 4,40-2,95 (m, 6H), 2,79 (br s, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,40-0,90 (m, 6H)	5-Ciclopropil-2-[2-(3-fluor-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina

2435		[D3], [D4]	495, 21 (M+H)	(dms^o-d₆; atropoisômeros em temperatura ambiente observados em razão de ~1:1, "*" indica H's com sinais distintos nos dois isômeros) 12,46 (s, 1H), 9,32* (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,94* (br s, 1H), 8,90* (s, 1H), 8,82* (br s, 1H), 8,76* (s, 1H), 8,74* (br s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,00* (m, 1H), 3,87* (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 3H), 3,13* (m, 1H), 3,01* (m, 1H), 2,65- 2,50 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,30-1,80 (m, 3H), 1,66* (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,08* (d, J = 7,4 Hz, 3H)	5-Ciclobutil-2- [2-(3-flúor- piridin-2-il)- 1H-pirrol[2,3- b] piridin-4- il]-4-((S)-2- metil- piperazin-1- il)-pirido[3,4- d] pirimidina
2436		[B4]	503(M+H))	1H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 9,12 (1 H, s) 9,01 (1 H, s) 8,54 (1 H, s) 8,48 (1 H, d, J=6,0 Hz) 8,33 (1 H, d, J=5,8 Hz) 7,81 - 7,92 (1 H, m) 6,80 (1 H, d, J=8,0 Hz) 5,05 (1 H, dd, J=11,7, 4,4 Hz) 3,43 - 3,59 (2 H, m) 3,07 - 3,23 (2 H, m) 2,54 (1 H, t, J=6,5 Hz) 2,29 (1 H, dd, J=14,2, 2,9 Hz) 2,10 (1 H, d, J=14,1 Hz) 1,36 - 1,47 (4 H, m) 1,22 (3 H, s) 1,14 (1 H, d, J=5,5 Hz)	{5-Ciclopropil- 2-[2-(3,6- diflúor- piridin-2-il- amino)-piridin- 4-il]- pirido[3,4- d]pirimidin-4- il}-(3,3- dimetil- piperidin-4- il)-amina

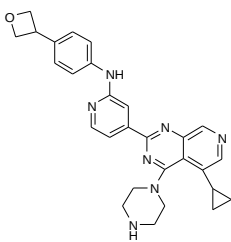
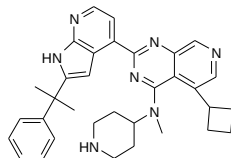
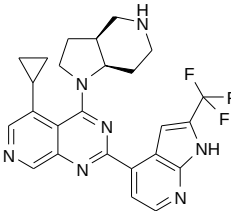
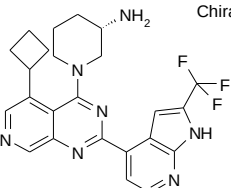
2437		[B4]	506 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70 (1 H, s) 9,07 (1 H, s) 8,98 (1 H, d, J=10,8 Hz) 8,49 - 8,57 (2 H, m) 8,42 - 8,48 (2 H, m) 8,22 (1 H, br, s,) 8,01 (1 H, s) 7,88 (1 H, dd, J=5,4, 1,4 Hz) 7,85 (1 H, d, J=2,0 Hz) 7,62 (1 H, d, J=8,8 Hz) 6,94 (1 H, dd, J=7,7, 2,4 Hz) 6,39 (1 H, d, J=2,0 Hz) 4,85 (2 H, d, J=8,0 Hz) 3,35 (1 H, d, J=11,5 Hz) 3,06 - 3,28 (3 H, m) 2,54 - 2,71 (1 H, m) 2,28 - 2,36 (1 H, m) 2,04 - 2,16 (1 H, m) 1,85 - 1,99 (1 H, m) 1,21 - 1,32 (1 H, m) 1,19 (5 H, s) 1,10 (3 H, s)	{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2438		[B4]	504 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 9,17 (1 H, br, s,) 8,16 (3 H, br, s,) 8,01 (1 H, d, J=5,8 Hz) 7,83 (1 H, d, J=9,0 Hz) 7,28 (1 H, d, J=9,5 Hz) 6,77 (1 H, br, s,) 4,26 (1 H, br, s,) 3,32 - 3,57 (3 H, m) 3,02 (2 H, d, J=13,6 Hz) 2,48 - 2,70 (2 H, m) 2,19 - 2,36 (1 H, m) 1,33 (3 H, d, J=4,8 Hz) 0,66 - 0,93 (3 H, m)	(5-Aza-spiro[2.5]oct-8-il)-{5-ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-6-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina
2439		[B4]	506 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 9,42 (1 H, s) 9,08 (1 H, br, s,) 8,50 (1 H, br, s,) 8,27 (1 H, d, J=5,8 Hz) 8,04 (1 H, s) 7,88 - 7,96 (2 H, m) 7,70 (1 H, d, J=9,5 Hz) 7,27 (1 H, dd, J=9,5, 1,8 Hz) 6,63 (1 H, d, J=1,8 Hz) 3,44 - 3,56 (2 H, m) 2,46 - 2,58 (1 H, m) 2,25 (1 H, d, J=14,8 Hz) 2,01 - 2,15 (1 H, m) 1,36 - 1,44 (1 H, m) 1,28 (6 H, s) 1,07 - 1,19 (4 H, m)	{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-6-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina

2440		[D3], [D4]	Método 6: RT: 2,76 min, MI: 504 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11,93 (1H, brs), 9,08 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,07 (1H, m), 7,36 (1H, d), 4,58 (1H, m), 4,16 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,75-2,55 (3H, m), 2,44-2,17 (4H, m), 2,12-1,74 (6H, m), 1,65 (3H, s), 1,63-1,47 (2H, m)	{5-Ciclobutil-2-[2-(2,2-difluor-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2441		[D3], [D4]	Método 6: RT: 2,61 min, MI: 458 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11,63 (1H, brs), 9,12 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,35 (1H, s), 4,71 (2H, d, J = 50 Hz), 4,28 (1H, m), 3,76-3,43 (5H, m), 3,04-2,74 (5H, m), 2,26-2,14 (2H, m), 2,06 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,30-1,24 (2H, m) 1,16-1,10 (2H, m)	5-Ciclobutil-2-[2-(1-fluor-metil-ciclopropil)-1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2442		[D3], [D5]	Método 5, RT: 3,12 min, MI: 472 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11,77 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,70 (1H, s), 4,32 - 4,26 (1H, m), 4,08 - 4,00 (2H, m), 3,96 - 3,91 (2H, m), 3,70 (2H, br m), 3,50 (2H, br, m), 2,93 (2H, br, m), 2,84 (2H, br m), 2,50 - 2,40 (3H, m), 2,27 - 2,22 (1H, m), 2,21 - 2,15 (2H, m), 2,12 - 2,04 (1H, m), 1,93 - 1,88 (1H, m),	3-[4- (5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-2-il]-tetraidro-furan-3-ol

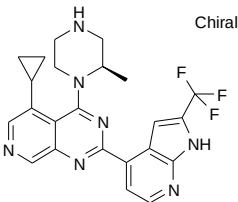
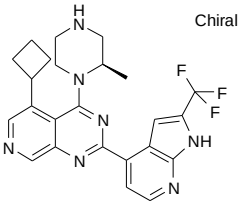
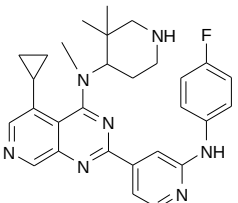
2443		[B4]	492 (M+H)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,70 (1 H, s) 9,06 (1 H, s) 8,50 - 8,58 (2 H, m) 8,39 - 8,49 (2 H, m) 7,95 (1 H, s) 7,85 (1 H, d, J=2,3 Hz) 7,71 (2 H, dd, J=5,4, 1,4 Hz) 6,94 (1 H, dd, J=7,4, 2,4 Hz) 6,39 (1 H, d, J=2,8 Hz) 2,56 - 2,81 (6 H, m) 2,27 - 2,37 (2 H, m) 1,99 - 2,13 (2 H, m) 1,75 (3 H, s) 1,12 - 1,27 (6 H, m)	{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2444		[D3], [D4]	448, 23	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,01 (br s, 2H), 8,41 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,08 (m, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,10 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-3,4-diidro-pirido [3,4-d]pirimidina
2445		[B4]	504 (M+H)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,68 (1 H, s) 9,08 (1 H, s) 8,50 - 8,56 (2 H, m) 8,45 (2 H, d, J=4,5 Hz) 7,99 (1 H, s) 7,76 - 7,88 (2 H, m) 6,90 - 6,96 (1 H, m) 6,52 (2 H, br, s,) 6,39 (1 H, d, J=2,0 Hz) 4,15 (1 H, br, s,) 2,94 (1 H, d, J=13,1 Hz) 2,74 (1 H, s) 2,20 (1 H, s) 1,11 - 1,34 (6 H, m) 1,03 (1 H, s) 0,65 - 0,88 (4 H, m)	{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina

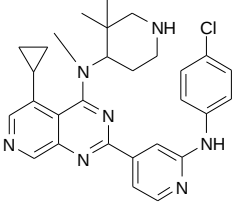
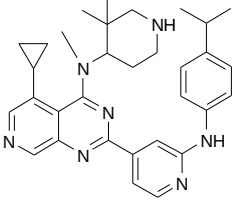
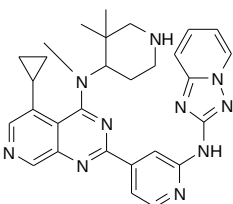
2446		[B4]	492 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,71 (1 H, s) 9,48 (1 H, s) 9,06 (1 H, s) 8,51 (1 H, s) 8,45 (3 H, d, J=5,3 Hz) 7,91 (1 H, s) 7,77 - 7,83 (1 H, m) 7,60 - 7,70 (3 H, m) 7,25 (1 H, dd, J=9,4, 1,9 Hz) 6,54 (1 H, dd, J=2,3, 1,0 Hz) 2,58 - 2,79 (4 H, m) 2,30 - 2,36 (1 H, m) 1,99 - 2,12 (2 H, m) 1,74 (3 H, s) 1,12 - 1,27 (6 H, m)	{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2447		[D3], [D4]	462, 19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,41 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,14 (m, 7H), 7,98 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,13 (m, 5H), 1,89 (m, 4H), 1,28 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	(S)-1-[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina
2448		[D3], [D4]	Método 5, RT: 3,66 min, MI: 442 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 9,03 (1H, s), 8,61 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,94 (1H, s), 4,55 (4H, s), 3,76 (4H, s), 2,39-2,31 (1H, m), 1,34-1,27 (2H, m), 1,03-0,93 (2H, m),	5-Ciclopropil-4-(2,6-diaza-espiro [3.3]hept-2-il)-2-(2-trifluor metil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2449		[B4]	520 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,75 (1 H, s) 9,50 (1 H, s) 8,98 (2 H, s) 8,45 (1 H, d, J=5,3 Hz) 8,13 (2 H, bs) 7,97 (1 H, s) 7,87 (1 H, d, J=2,3 Hz) 7,80 (1 H, d, J=5,5 Hz) 7,66 (1 H, d, J=9,5 Hz) 7,24 (1 H, dd, J=9,4, 1,9 Hz) 6,54 (1 H, dd, J=2,3, 0,8 Hz) 3,05 - 3,54 (11 H, m) 1,03 - 1,36 (9 H, m)	{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-6-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina

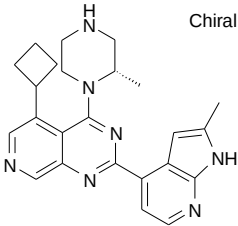
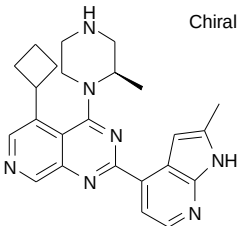
2450		[D3]	M+H = 480 m/z	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 9,04 - 9,66 (m, 1 H) 8,89 (br, s, 1 H) 8,45 - 8,70 (m, 2 H) 7,90 - 8,23 (m, 1 H) 7,46 - 7,73 (m, 2 H) 7,16 - 7,35 (m, 1 H) 4,11 - 4,75 (m, 3 H) 3,38 - 4,11 (m, 3 H) 1,98 - 2,90 (m, 5 H)	Ácido 4-[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-2-carboxílico
2451		[B4]	489 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 9,11 (1 H, br, s,) 8,96 (1 H, s) 8,54 (1 H, s) 8,47 (1 H, d, J=5,8 Hz) 8,23 (1 H, d, J=5,8 Hz) 7,82 (1 H, td, J=9,1, 6,1 Hz) 6,74 (1 H, d, J=8,5 Hz) 2,94 (2 H, d, J=14,8 Hz) 2,57 (1 H, t, J=5,5 Hz) 2,24 (2 H, ddd, J=14,9, 10,8, 4,1 Hz) 1,88 (3 H, s) 1,17 - 1,40 (8 H, m)	{5-Ciclopropil-2-[2-(3,6-difluor-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2452		[D3], [D4]	Método 6, RT: 2,53 min, MI: 490 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 11,97 (1H, brs), 9,03 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,09 (2H, m), 7,39 (1H, s), 4,66 (1H, m), 3,18-2,92 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,76-2,64 (2H, m), 2,45 (1H, m), 2,33 (m, 1H), 2,03-1,81 (3H, m), 1,81-1,40 (2H, m), 1,66 (3H, s), 1,40-1,05 (2H, m), 1,06-0,89 (2H, m)	{5-Ciclopropil-2-[2-(2,2-difluor-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina
2453		[B4]	Método 6, RT: 2,57 min, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,38 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,77 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,13 (2H, t), 4,25 (1H, m), 3,86 (4H, m), 3,33 - 3,24 (4H, m), 2,45 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,92 (1H, m),	[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-flúor-fenil)-amina

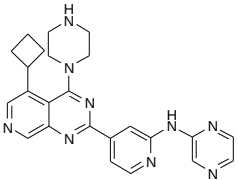
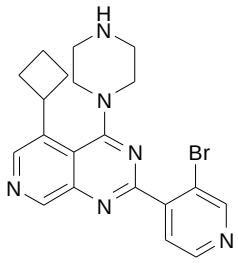
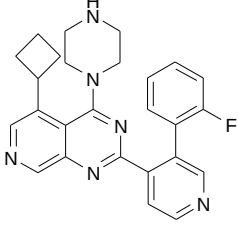
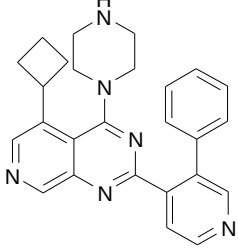
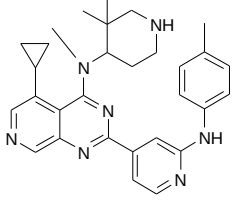
2454		[D15]	Método 6, RT: 2,02 min, MI: 480 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,34 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,09 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,67 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 4,92 (2H, m), 4,61 (2H, m), 4,19 (1H, m), 3,17 (4H, m), 2,86 (4H, s), 2,62 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,03 (2H, m),	[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-oxetan-3-il-fenil)-amina
2455		[D3], [D4]	Método 6, RT: 3,09 min, MI: 532 [M+H]		5-ciclobutil-N-metil-2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(4-piperidil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
2456		[D3], [D4]	480.21 (M+H)	(dmsO-d6) 13,15 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,92 (m, 1H)	5-Ciclopropil-4-(octaidro-pirrol [3,2-c]piridin-1-il)-2-(2-triflúor metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2457	 Chiral	[D3], [D4]	468.20 (M+H)	(dmsO-d6) 13,16 (br s, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,15-8,06 (m, 3H), 8,00 (br s, 1H), 4,24 (br s, troca, prótons), 3,75-3,50 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,40-1,30 (m, 8H)	(S)-1-[5-Ciclobutil-2-(2-triflúor metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina

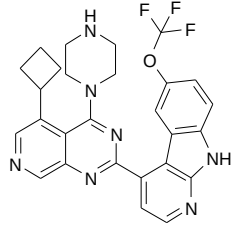
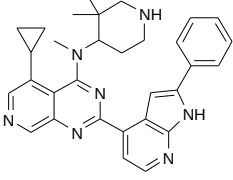
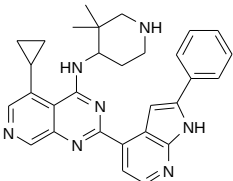
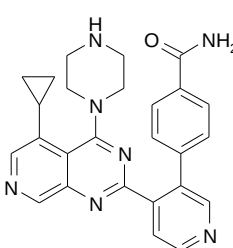
2458		[D16]	443,14 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,88 (s, 1H), 8,84 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,74 (br s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 4H), 3,70-2,96 (m, 8H), 2,56-2,48 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H)	2-[3-(2-Cloro-fenil)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2459		[D16]	423,20 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,95 (s, 1H), 8,81 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,77 (br s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,30-7,17 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,40-2,90 (m, 8H), 2,52-2,45 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,21-1,15 (m, 2H), 1,03-0,97 (m, 2H),	5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(3-o-tolil-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2460		[D16]	439,14 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,96 (s, 1H), 8,90-8,64 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,36 (dt, J=8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (dt, J=7,5, 0,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,50-2,98 (m, 11H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 1,03-0,97 (m, 2H),	5-Ciclopropil-2-[3-(2-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2461		[D3]	M+H = 496 m/z	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,56 (br, s, 1 H) 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,84 (br, s, 1 H) 7,45 - 7,68 (m, 2 H) 7,25 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 4,35 - 4,69 (m, 1 H) 3,79 - 3,93 (m, 2 H) 2,59 - 2,84 (m, 2 H) 2,20 - 2,55 (m, 3 H) 1,70 - 2,08 (m, 5 H) 1,34 - 1,67 (m, 3 H)	Ácido (S)-2-Amino-6-[5-ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amino]-hexanóico

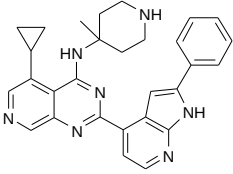
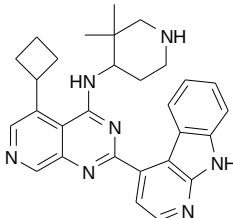
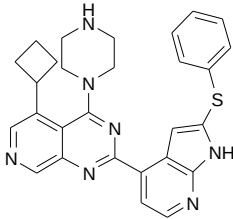
2462		[D3], [D4]	454, 13 (M+H)	(dmsO-d6; sinais em região alifática em coalescência) 13,20 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,05 (br s, água), 4,79 (br s, 1H), 4,40-2,90 (m, 6H), 2,75 (br s, 1H), 1,57 (br s, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,40-0,90 (m, 5H)	5-Ciclopropil-4-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d] pirimidina
2463		[D3], [D4]	468, 15 (M+H)	(dmsO-d6; atropoisômeros em temperatura ambiente observados em razão de ~1:1, "*" indica H's com sinais distintos nos dois isômeros) 13,21 (br s, 1H), 9,62* (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,17* (br s, 1H), 9,08* (br s, 1H), 8,91* (br s, 1H), 8,90* (s, 1H), 8,77* (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (app t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,94 (br s, água), 4,96* (br s, 1H), 4,40* (br s, 1H), 4,35* (m, 1H), 4,26* (m, 1H), 3,98* (m, 1H), 3,86* (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 3H), 3,33 (br s, 1H), 3,16* (m, 1H), 3,00* (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,30-1,80 (m, 3H), 1,64* (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,09* (d, J = 6,7 Hz, 3H)	5-Ciclobutil-4-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluór metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina
2464		[B4]	498, 22 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,45 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34-8,09 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J=9,2, 5,3 Hz, 3H), 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2H), 3,52-3,42 (d, J=11,6 Hz, 2H), 3,14 (br s, 6H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,28-1,76 (m, 2H), 1,57-0,87 (m, 9H),	{5-Ciclopropil-2-[2-(4-fluór-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina

2465		[B4]	514,18 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,53 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37-8,10 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 2H), 3,50-3,42 (d, J=10,1 Hz, 3H), 3,30-3,05 (m, 6H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,29-1,72 (m, 2H), 1,5-0,91 (m, 9H),	{2- [2-(4-Cloro-fenilamino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina
2466		[B4]	522,28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,46-9,26 (m, 1H), 9,07-8,88 (m, 2H), 8,27 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,23-8,08 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,0-1,0 (m, 28H),	{5-Ciclopropil-2-[2-(4-isopropil-fenil-amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina
2467		[B4]	521,22 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10,65-10,54 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96-881 (m, 2H), 8,44 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,25-8,10 (s, 2H), 7,94 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J=5,9 Hz, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,0-1,0 (m, 21H),	{5-Ciclopropil-2-[2-([1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina

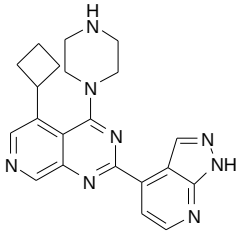
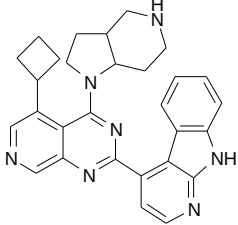
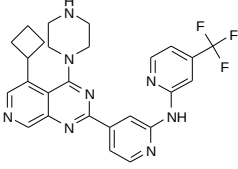
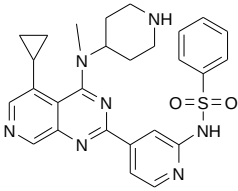
2468	 Chiral	[D3], [D4]	414,3 (M+H)	(dms^o-d₆; atropoisômeros em temperatura ambiente observados em razão de ~1:1, "*" indica H's com sinais distintos nos dois isômeros) 11,69 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,18* (br s, sobreposto, 1H), 8,85* (br s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,29- 4,10 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,60-3,20 (m, sobreposto com sinal de água, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,55* (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,97* (d, J = 6,6 Hz, 3H)	5-Ciclobutil-4- ((S)-2-metil- piperazin-1- il)-2-(2-metil- 1H-pirrol[2,3- b]piridin-4- il)-pirido[3,4- d]pirimidina
2469	 Chiral	[D3], [D4]	414,4 (M+H)	(dms^o-d₆; atropoisômeros em temperatura ambiente observados em razão de ~1:1, "*" indica H's com sinais distintos nos dois isômeros) 11,67 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,18* (br s, sobreposto, 1H), 8,85* (br s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,29- 4,10 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,60-3,20 (m, sobreposto com sinal de água, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,55* (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,97* (d, J = 6,6 Hz, 3H)	5-Ciclobutil-4- ((R)-2-metil- piperazin-1- il)-2-(2-metil- 1H-pirrol[2,3- b]piridin-4- il)-pirido[3,4- d]pirimidina

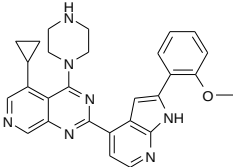
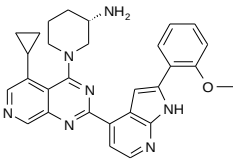
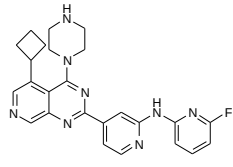
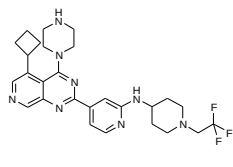
2470		[B4]	Método 6, RT: 1,95 min, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,16 (1H, s), 9,12 (1H, d), 8,80 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,31 (1H, m), 8,16 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 4,26 (1H, m), 3,86 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,26 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,93 (1H, m)	[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina
2471		[D16]	427,00 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,02 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 4H), 2,91-2,69 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,25-2,02 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H),	2-(3-Bromo-piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2472		[D16]	441,12 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,99 (s, 1H), 8,87-8,65 (m, 5H), 8,27 (dd, J=5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,27 (dt, J=7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,41-2,88 (m, 8H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,18-1,84 (m, 4H),	5-Ciclobutil-2-[3-(2-flúor-fenil)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2473		[D16]	423,10 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,96 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 4H), 2,65-2,35 (m, 6H), 2,12-1,98 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H),	5-Ciclobutil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2474		[B4]	494,24 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9,37-9,22 (m, 1H), 9,00-8,87 (m, 2H), 8,28 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,21-8,08 (m, 2H), 7,89 (br s, 1H), 7,71 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,0-1,0 (m, 24H),	[5-Ciclopropil-2-(2-p-tolil-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina

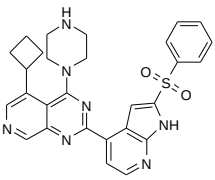
2475		[D3]	520,16 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12,38 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95-8,75 (m, 3H), 8,67 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 4H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H),	4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-6-trifluorometoxi-9H-pirido[2,3-b]indol
2476		[D3], [D4]	504,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,25 (br s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,06 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 3,16 (m, 8H), 1,98 (m, 4H), 1,21 (m, 9H)	[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metilamina
2477		[D3], [D4]	490,19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,31 (s, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,08 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,16 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,21 (m, 10H)	[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2478		[D16]	452,13 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8,96 (s, 1H), 8,81 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,75-8,60 (m, 3H), 8,20 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,28 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,29 (br s, 4H), 3,03 (br s, 4H), 2,57-2,50 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H),	4-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-benzamida

2479		[D3], [D4]	476.17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,36 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,32 (s, 1H), 8,53 (m, 3H), 8,40 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,08 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,20 (m, 4H)	[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il]-(4-metil-piperidin-4-il)-amina
2480		[D3]	478,18 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12,04 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88-8,80 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 2H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,82 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,60 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,63-2,28 (m, 4H), 2,12-1,88 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,09 (s, 3H),	[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina
2481		[D3], [D5]	Método 5, RT: 4,32 min, MI: 494 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 12,39 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,57 (1H, br, d, J = 1,1 Hz), 7,40 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,28 (1H, m), 4,30 - 4,23 (1H, m) 3,66 - 3,59 (2H, br, m), 3,47 - 3,40 (2H, br, s), 2,92 - 2,86 (2H, br m), 2,38 - 2,75 (2H, br, m), 2,48 - 2,44 (2H, m), 2,20 - 2,14 (2H, m), 2,11 - 2,01 (1H, m), 1,93 - 1,89 (1H, m),	5-Ciclobutil-2-(2-fenil-sulfanil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina

2482		[D3], [D12]	Método 6, RT: 2,25 min, MI: 488 [M+H]	¹ H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) 8,99 (1H, s), 8,22 (2H, m), 8,15 (1H, s), 7,97 (2H, d), 7,84 (1H, d), 7,57 (4H, m), 3,78 (4H, m), 2,97 (4H, m), 2,62 (1H, m), 1,26 (2H, m), 0,99 (2H, m)	N-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-benzeno-sulfonamida
2483		[D3], [D6]	Método 6, RT: 2,97 min, MI: 448 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12,04 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,00-6,92 (1H, m), 6,84-6,77 (4H, m), 3,19-2,89 (4H, m), 2,71-2,59 (4H, m), 2,45-2,38 (1H, m), 1,32-1,23 (2H, m), 1,05-1,00 (2H, m)	5-Ciclopropil-2-(3-fenil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina
2484		[D3], [D4]	496,16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,07 (d, J=3,51 Hz, 2 H) 1,21 - 1,31 (m, 2 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 4 H) 4,35 - 4,40 (m, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 7,36 - 7,50 (m, 3 H) 7,77 (d, J=5,8 Hz, 1 H) 7,97 - 8,01 (m, 1 H) 8,09 (td, J=7,91, 1,51 Hz, 1 H) 8,15 - 8,21 (m, 1 H) 8,46 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,49 - 8,55 (m, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,37 (br s, 2 H) 12,33 - 12,39 (m, 1H)	{5-Ciclopropil-2- [2-(2-flúor-fenil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il]-3,4-diidro-pirido [3,4-d] pirimidin-4-il}-(3R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina
2485		[D3], [D4]	512,14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 9,37 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,83 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)	{2- [2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridin-4-il]-5-ciclopropil-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina

2486		[D3], [D13]	Método 5, RT: 3,37 min, MI: 387 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 13,82 (brs, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,79-3,51 (m, 4H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,32-1,03 (m, 2H)	5-Ciclobutil-4- piperazin-1-il- 2-(1H-pirazol [3,4-b]piridin- 4-il)- pirido[3,4- d]pirimidina
2487		[D3]	476,19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12,06 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,65-8,50 (m, 3H), 7,87 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 1H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,80-2,58 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,18-1,65 (m, 7H),	4-[5- Ciclobutil-4- (octaidro- pirrol [3,2- c]piridin-1- il)-pirido[3,4- d] pirimidin-2- il]-9H- pirido[2,3-b] indol
2488		[B4]	Método 6, RT: 2,78 min, MI: 507 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,16 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,26 (1H, s), 7,93 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 4,26 (1H, m), 3,87 (4H, s), 3,35 (2H, m), 3,26 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,93 (1H, m),	[4-(5- Ciclobutil-4- piperazin-1-il- pirido[3,4-d] pirimidin-2- il)-piridin-2- il]-(4- trifluor-metil- piridin-2-il)- amina
2489		[D3], [D12]	Método 6, RT: 2,29 min, MI: 516 [M+H]	¹ H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) 8,94 (1H, s), 8,25 (1H, m), 8,15 (2H, m), 7,96 (2H, d), 7,78(1H, d), 7,54 (3H, m), 4,61 (1H, m), 3,15 (4H, m), 2,75 (2H, m), 2,47 (1H, m), 1,81 (5H, m), 1,23 (2H, m), 0,94 (2H, m),	N-{4-[5- Ciclopropil-4- (metil- piperidin-4-il- amino)- pirido[3,4- d]pirimidin-2- il]-piridin-2- il}-benzeno- sulfonamida

2490		[D3], [D4]	478, 17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,08 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,21-8,91 (m, 3H), 8,41 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,20-8,17 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,05 (m, 7H), 3,39 (m, 4H), 2,81-2,74 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H)	5-Ciclopropil-2-[2-(2-metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidina
2491		[D3], [D4]	492, 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,03 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,16 (br s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,18-8,04 (m, 6H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,56-2,64 (m, 5H), 2,05-1,64 (m, 4H), 1,28 (m, 2H), 1,08 (m, 2H)	(S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-metoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-diidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il-amina
2492		[B4]	Método 6, RT: 2,41 min, MI: 457 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 10,14 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,40 (1H, d), 7,84 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 6,59 (1H, dd), 4,23 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,90 (2H, s), 2,79 (2H, s), 2,44 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,06 (1H, m), 1,89 (1H, m),	[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-flúor-piridin-2-il)-amina
2493		[B4]	Método 6, RT: 2,02 min, MI: 527 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9,00 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,37 (1H, dd), 6,69 (1H, d), 4,23 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,30 (2H, s), 3,14 (2H, m), 2,90 (4H, m), 2,77 (2H, m), 2,45 (3H, m), 2,16 (2H, m), 2,05 (1H, m), 1,89 (3H, m), 1,46 (2H, m)	[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-il]-amina

2494		[D3], [D5], [D14]	Método 5, RT: 3,95 min, MI: 526 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 9,14 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,12 - 8,08 (3H, m), 7,75 - 7,71 (1H, m), 7,69 - 7,65 (2H, m), 4,30 - 4,23 (1H, m), 3,71 - 3,64 (2H, br, m), 3,58 - 3,52 (2H, br, m), 2,97 - 2,90 (2H, br, m), 2,85 - 2,76 (2H, br, m), 2,50 - 2,47 (2H, m), 2,23 - 2,15 (2H, m), 2,12 - 2,03 (1H, m), 1,93 - 1,88 (1H, m),	2- (2-Benzeno-sulfonyl-1H-pirrol [2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido [3,4-d] pirimidina

VI. Biologia

Ensaio IC₅₀ de PKC_λ

[01410] Os ensaios baseiam-se na capacidade de PKC_λ fosforilar in vitro um substrato peptídico obtenível comercialmente. O substrato peptídico é peptídeo derivado de pseudopeptídeo FAM-PKC_ε, e compreende a sequência de aminoácidos 5FAM-ERM₂PRKRQGSVRRRV-NH₂. PKC_λ humano longo recombinante expresso em células de insetos Sf21 também é obtenível comercialmente. PKC_λ humano domínio cinase recombinante é expresso e purificado internamente.

[01411] O procedimento abaixo explica como se obtém curvas de resposta de dose para inibidores de PKC_λ. O processo descrito é para um formato de 384 cavidades, mas o ensaio pode ser, quando requerido, adaptado para 1536 ou outros formatos.

[01412] Os compostos a serem testados são dissolvidos em 100% de DMSO. Quando exigido, os compostos são diluídos para dar uma concentração final de 4% de DMSO (v/v) no ensaio. Coloca-se 1μl nas placas de 384 cavidades de fundo plano que são usadas imediatamente. Diluições e adições de composto

para as placas de ensaio são executadas usando sistemas de manuseio de líquidos MATRIX WELLMATE® e MATRIX PLATEMATE® PLUS.

[01413] No dia da solução de trabalho de PKC α /substrato de processo, e solução de trabalho de ATP são preparadas em tampão contendo tris-HCl 20mM de pH 7,5, MgCl $_2$ 10mM, 0,01% de TRITON X100, EGTA 250 μ M e DTT 1mM. A concentração final de PKC α usada varia dependendo da batelada de proteína, mas tipicamente é de 15 pM. A concentração final de substrato peptídico no ensaio é de 100 nM. Usa-se ATP numa concentração final de 150 μ M ou 25 μ M nos ensaios contendo PKC α longo ou de domínio cinase respectivamente, que corresponde a cinco vezes ou igual a K_M^{APP} para ATP para cada enzima, respectivamente. A concentração final de tampão no ensaio é 18mM para tris-HCl de pH 7,5, 9mM de MgCl $_2$, 0,009% TRITON X100, 225 μ M para EGTA e 0,9mM para DTT. Incluem-se controles relevantes, isto é nenhum composto e nenhuma enzima. Adicionam-se nas cavidades, 5 μ l solução de trabalho de PKC α /substrato em 30pM e 200nM, respectivamente, seguido por 4 μ l de solução de trabalho de ATP em 375 μ M ou 62,5 μ M para PKC α longo ou de domínio cinase, respectivamente, usando uma pipeta MATRIX de 16 canais. Incuba-se a reação por 60 minutos em temperatura ambiente, antes da reação ser interrompida e desenvolvida pela adição de 20 μ l de reagente de desenvolvimento IMAP™ (Molecular Devices). O reagente de desenvolvimento IMAP consiste de 0,25% (v/v) de reagente aglomerante progressivo IMAP, 17% (v/v) de tampão aglomerante progressivo IMAP A e 3% (v/v) de tampão aglomerante progressivo IMAP B. Depois, as placas são incubadas por 2 horas em temperatura ambiente antes de serem lidas usando uma leitora de placa apropriada, por exemplo, HT

Analyst de Molecular Devices ou Pherastar de BMG. As placas são lidas usando protocolo de polarização de fluorescência com excitação em 485 nm e emissão em 530 nm, e um espelho dicróico em 505 nm.

[01414] Calculam-se os valores percentuais de inibição a partir dos valores de polarização de fluorescência, usando os valores de controle sem composto e sem enzima como 0% e 100% de inibição, respectivamente. Executa-se a determinação de IC₅₀ com o software ExcelFit (IDBS) usando ajuste de curva 205. Para cada placa testada, determinam-se os fatores Z' e todos estão acima de 0,5.

[01415] Alternativamente, testaram-se compostos para sua capacidade de inibir atividade de cinase de PKC_α expresso por vírus báculo humano recombinante usando sistema de detecção de polarização fluorescente (IMAP®) de partícula de afinidade de íon metálico imobilizado. Preparou-se mistura de PKC_α/IMAP® (2X) num tampão de ensaio IMAP 1X (Molecular Devices) contendo DTT 1 mM a fim de que as concentrações finais de ensaio fossem PKC_α 15pM (EMD Millipore, Billerica, MA) e 5-fluoresceína-amidita (FAM)-PKC ϵ -pseudossustrato (5-FAM-ERM₁PRKRQGSVRRRV-NH₂) (Molecular Devices) 100 nM. Adicionou-se a solução de trabalho 2X em 5 μ L/cavidade numa placa de 384 cavidades de fundo plano (Corning, Corning, NY). Executaram-se diluições seriadas de composto em 100% de DMSO, e depois transferiram-se 100 nL para a placa de ensaio contendo 5 μ L solução de enzima/substrato 2X usando uma ferramenta de pino BioMek NX (Beckman Coulter, Indianapolis, IN). A reação de enzima foi iniciada pela adição de 5 μ L ATP 2X, a fim de que a concentração final de ensaio fosse 150 μ M. As placas de ensaio foram incubadas por 1 hora numa

incubadora a 25°C, seguido pela adição de 20 µL de reagente de detecção IMAP®. O reagente de detecção compreendeu 85% de tampão A 1X e 15% de tampão B 1X e o reagente aglomerante IMAP® diluído a 1:400. Depois as placas foram incubadas por 2 horas numa incubadora a 25°C. Após a incubação, mediu-se polarização fluorescente usando uma leitora de placa Envision™ 2102 de PerkinElmer (PerkinElmer, Waltham, MA) com um comprimento de onda de excitação de 480 nm e um comprimento de onda de emissão de 535 nm.

Resultados

[01416] Na tabela seguinte, apresentam-se os dados biológicos para os compostos Exemplos. As atividades são mostradas como se segue: IC₅₀ em ensaio de IMAP contra PKC_α longo em ATP 150µM: ++++ = < 100 nM; +++ = 100 nM a 1.000 nM; ++ = 1.000 nM a 10.000 nM; + = 10.000 nM a 40.000 nM.

Exemplo	Atividade
1	+++
2	+++
3	+
4	++
5	+
6	++++
7	++++
8	+++
9	++++
10	+++
11	++++
12	++++
13	++
14	+++
15	++
16	+++
17	++
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+

Exemplo	Atividade
23	+
24	+
25	+++
26	+
27	+
28	+++
29	++
30	++
31	+++
32	+++
33	++
34	+
35	+
36	+
37	++++
38	+++
39	+
40	++
41	++++
42	+
43	++
44	+++

Exemplo	Atividade
45	++
46	++++
47	++++
48	++
49	++
50	+
51	++
52	++
53	+++
54	++
55	++
56	+
57	+
58	+++
59	+
60	++
61	++
62	++
63	+++
64	+
65	+
66	+

Exemplo	Atividade
67	+
68	+++
69	+
70	++
71	++
72	++
73	+
74	++++
75	++
76	++++
77	++++
78	++
79	+
80	+++
81	+++
82	++
83	+
84	+
85	+
86	++
87	+
88	+++
89	++++
90	+++
91	+++
92	++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	++
99	+++
100	+++
101	++
102	+++
103	+++
104	++
105	++++
106	++
107	++
108	+++
109	+++
110	+++

Exemplo	Atividade
111	+++
112	+
113	+++
114	+++
115	++++
116	++
117	++
118	++
119	++
120	++
121	+++
122	+++
123	++
124	++
125	++
126	+++
127	+
128	++
129	+++
130	++
131	++++
132	++++
133	++++
134	++++
135	++++
136	++++
137	++++
138	++++
139	++++
140	+++
141	+++
142	++
143	++++
151	+++
152	++
153	++
154	+++
155	++
156	++
157	++
158	++
159	+
160	+
200	++++

Exemplo	Atividade
201	++++
202	++++
203	++++
204	++++
205	+++
206	++++
207	+++
208	++++
209	+++
210	+++
211	++++
212	++++
213	+++
214	++++
215	+++
216	++++
217	+++
218	++++
219	+++
220	++++
221	++++
222	++++
223	++
224	++++
225	+++
226	++++
227	++++
228	++++
229	++++
230	++++
231	+
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	+++
237	++
238	++++
239	++++
240	++++
241	++++
242	++++
243	++
244	++

Exemplo	Atividade
245	++
246	+++
247	+++
248	++++
249	++++
250	+++
251	+++
252	+++
253	++++
254	++++
255	+++
256	++++
257	+++
258	++++
259	++++
260	+
261	+++
262	+++
263	++++
264	++++
265	++++
266	++++
267	++++
268	+++
269	++++
270	+++
271	++++
272	++++
273	++++
274	+++
275	++++
276	++++
277	++++
278	+
279	++++
280	++++
281	++++
282	++++
283	++++
284	+++
285	++++
303	+++
304	+++
305	+++

Exemplo	Atividade
306	++
307	+++
308	+++
309	+++
310	+++
311	++++
313	++++
314	++++
316	+++
317	+++
318	++++
319	++++
320	++++
321	++++
322	+++
323	++++
324	++++
325	+
326	+++
327	++++
328	++
329	++++
330	++++
331	++++
332	++++
333	++
334	++
335	+++
336	+++
337	++++
338	++
339	++++
341	++++
342	+++
343	+++
344	++++
345	++++
346	++++
347	++++
348	++++
349	++++
350	++++
351	++++
352	++++

Exemplo	Atividade
353	++++
354	++
355	++++
356	++++
357	++++
358	+++
359	+++
360	+++
361	++++
362	++++
363	++++
364	++++
365	++++
366	++++
367	++++
368	++++
369	++++
370	++++
371	++++
372	++++
373	++++
374	++++
375	++++
376	+++
377	+++
378	++++
379	++++
380	++++
382	++++
383	++++
384	+++
385	+++
386	+++
387	++++
388	+
389	+++
390	+++
391	++++
392	++++
393	++++
394	++++
395	+++
396	++++
397	+++

Exemplo	Atividade
398	+++
399	++++
400	++++
401	++++
402	+++
403	+++
404	+++
405	++++
406	+++
407	+++
408	+++
409	+++
410	+++
411	++++
412	++++
413	++++
414	++++
415	++++
416	++++
417	+++
418	++++
419	+++
420	+++
421	++++
422	++++
423	+++
424	++++
425	++
426	++
427	++
428	++
429	++
430	+++
431	+++
432	+++
433	++
434	++++
435	+++
436	+++
437	+++
438	++
439	++++
440	++++
441	++++

Exemplo	Atividade
442	++++
443	++
444	++++
445	+++
446	+++
447	++++
448	++++
449	++++
450	++++
451	++++
452	+++
453	++++
454	+++
455	+++
456	+++
457	+++
458	++
459	+
460	+
461	++
462	+
463	++
464	+++
465	++
466	++
467	++
468	+++
469	++
470	++
471	++
473	++++
474	++++
475	++++
476	++++
477	++++
478	++++
481	++++
482	+++
483	++++
484	++++
485	++++
486	++++
487	++++
488	+++

Exemplo	Atividade
489	++++
490	++++
491	++++
492	++++
493	++++
494	+++
495	++++
496	+
497	+
498	+
499	+
500	+++
501	+
502	++
503	++
504	++++
505	++++
506	+++
507	++++
508	++++
509	++++
510	++++
511	+++
512	++++
513	++++
514	++++
515	++++
516	++++
517	+++
518	++++
519	+++
520	++++
521	++++
522	+++
523	++++
524	++++
525	+++
526	++++
527	++++
528	+++
529	++++
530	++++
531	++++
532	++++

Exemplo	Atividade
533	+++
534	++++
535	+++
536	++
537	++++
538	++++
539	++++
540	++++
541	++++
542	+++
543	++++
544	++++
545	++++
546	++++
547	++++
548	++++
549	++++
550	++++
551	++++
552	++++
553	++++
554	+++
555	+++
556	++++
557	++++
558	+++
559	++++
560	+++
561	++++
562	+++
563	++++
564	++++
565	++++
566	++++
567	++++
568	++++
569	++++
570	++++
571	++++
572	++++
573	++++
574	++++
575	++++
576	++++

Exemplo	Atividade
577	++++
578	++++
579	+
580	++++
581	++++
582	++++
583	++++
584	++++
585	++++
586	++++
587	++++
588	++++
589	++++
590	++++
591	++++
592	++++
593	+
594	++++
595	++++
596	+
597	+
598	++++
599	++++
600	++
601	++++
602	++++
603	++++
604	++++
605	++++
606	+++
607	+++
608	+++
609	++++
610	++++
611	+++
612	++++
613	++++
614	++++
615	+++
616	++++
617	++++
618	++++
619	++++
620	++++

Exemplo	Atividade
621	++++
622	++++
623	++++
624	+++
625	+++
626	++++
627	++++
628	++++
629	++++
630	++++
631	+++
632	++++
633	++++
634	++++
635	++++
636	++++
637	++++
638	+++
639	++++
640	++++
641	++++
642	+++
643	++
644	++++
645	++++
646	++++
649	++++
650	++++
651	++++
652	++++
653	++++
654	++++
655	++
656	+++
657	+++
658	++
659	+++
660	+
661	++
662	++
663	+++
664	++
665	++
666	++

Exemplo	Atividade
667	++++
668	++++
669	++
670	++++
671	++++
672	++++
673	++++
674	++
675	+++
676	+++
677	+++
678	++++
679	++
680	++++
681	++++
682	+++
683	++
684	+++
685	+++
686	+++
687	+++
688	++++
689	++++
690	++++
691	++++
692	++++
693	++++
694	++++
695	++++
696	++++
697	+++
698	+++
699	++++
700	++++
701	+
702	+++
703	++++
704	++++
705	++++
706	+++
707	+
708	+++
709	+++
710	+++

Exemplo	Atividade
711	+++
712	++++
713	+++
714	++++
715	++++
716	++++
717	++++
718	++++
719	++++
720	++++
721	++++
722	++++
723	++
724	++++
725	++++
726	+++
727	++++
728	+++
729	++++
730	++++
731	++++
732	++++
733	++
734	++++
735	+++
736	++++
737	++++
738	++++
739	+++
740	+++
741	+++
742	++++
743	++++
744	++++
745	+++
746	++++
747	++++
748	++++
749	++++
750	++++
751	++++
752	++++
753	++++
754	++++

Exemplo	Atividade
756	++++
757	+++
758	++++
760	+++
761	+++
762	++++
763	++++
764	++++
765	++++
766	+++
767	+++
768	++++
769	++++
770	+++
771	++
772	+++
773	+++
774	++++
775	++++
776	+++
777	+++
778	++++
779	++++
780	++++
781	+++
782	+++
783	++++
784	++++
785	++++
786	++++
787	++++
788	+++
789	+++
790	++++
791	++++
793	+++
794	++++
795	++++
796	++++
797	+++
798	++++
799	++++
800	++++
801	++++

Exemplo	Atividade
802	++++
803	+++
804	+++
805	+++
806	++
807	++++
808	++++
809	++++
810	++++
811	++++
812	++++
813	++++
814	++++
815	++++
816	++++
817	++++
818	++++
819	+
820	++++
821	++++
822	++
823	++++
824	++++
825	++++
826	+++
827	++++
828	++++
829	++++
830	++
831	++++
832	++++
833	++++
834	++++
835	++++
836	++++
837	++++
838	++++
839	++++
840	++++
841	++++
842	++++
843	++++
844	++++
845	++++

Exemplo	Atividade
846	++++
1000	++
1001	++
1002	++++
1003	+++
1004	++
1005	+++
1006	+++
1007	++
1008	+++
1009	++
1010	+++
1011	++
1012	++
1013	+++
1014	+++
1015	+++
1016	++++
1017	++++
1018	++++
1200	++++
1201	++++
1202	++++
1203	++++
1204	+++
1205	+++
1206	++++
1207	+++
1208	+++
1209	++++
1210	++++
1211	++++
1212	++++
1213	++++
1214	++++
1215	++++
1216	++++
1217	++++
1218	++++
1219	++++
1220	++++
1221	++++
1222	++++
1223	++++

Exemplo	Atividade
1224	+
1226	++++
1227	+
1228	++++
1229	++++
1230	++++
1231	++++
1232	++++
1233	++++
1234	+++
1235	+++
1236	++
1237	+++
1238	++++
1239	++++
1240	++++
1241	+++
1242	++
1243	++
1244	++++
1245	+
1246	+
1247	++++
1248	+
1249	++++
1250	++++
1251	++++
1252	++++
1253	++++
1254	+++
1255	++++
2001	++++
2002	++++
2003	++++
2004	++++
2005	++++
2006	++++
2007	++++
2008	++++
2009	++++
2010	++++
2011	++++
2012	++++
2013	++++

Exemplo	Atividade
2014	++++
2015	++++
2016	++++
2017	++++
2018	++++
2019	++++
2020	++++
2021	++++
2022	++++
2023	++++
2024	++++
2025	++++
2026	++++
2027	++++
2028	++++
2029	++++
2030	++++
2031	++++
2032	++++
2033	++++
2034	++++
2035	++++
2036	++++
2037	++++
2038	++++
2039	++++
2040	++++
2041	++++
2042	++++
2043	++++
2044	++++
2045	++++
2046	++++
2047	++++
2048	++++
2049	++++
2050	++++
2051	++++
2052	++++
2053	++++
2054	++++
2055	++++
2056	++++
2057	++++

Exemplo	Atividade
2058	++++
2059	++++
2060	++++
2061	++++
2062	++++
2063	++++
2064	++++
2065	++++
2066	++++
2067	++++
2068	++++
2069	++++
2070	++++
2071	++++
2072	++++
2073	++++
2074	++++
2075	++++
2076	+++
2077	+
2078	++++
2079	++++
2080	++++
2081	++++
2082	++++
2083	++++
2084	++++
2085	+++
2086	++++
2087	++++
2088	++++
2089	++++
2090	+++
2091	++++
2092	++++
2093	++++
2094	++++
2095	++++
2096	+++
2097	++++
2098	++++
2099	++++
2100	++++
2101	++++

Exemplo	Atividade
2102	++++
2103	+++
2104	++++
2105	++++
2106	++++
2107	++++
2108	++++
2109	++++
2110	+++
2111	++++
2112	++++
2113	++++
2114	++++
2115	++++
2116	++++
2117	++++
2118	++++
2119	++++
2120	++++
2121	++++
2122	++++
2123	+++
2124	++++
2125	++++
2126	++++
2127	++++
2128	+++
2129	++++
2130	++++
2131	++++
2132	++++
2133	++++
2134	++++
2135	++++
2136	++++
2137	++++
2138	++++
2139	++++
2140	++++
2141	++++
2142	+++
2143	++++
2144	++++
2145	++++

Exemplo	Atividade
2146	++++
2147	++++
2148	++++
2149	++++
2150	++++
2151	++++
2152	++++
2153	++++
2154	++++
2155	+++
2156	+++
2157	++++
2158	++++
2159	+++
2160	++++
2161	++++
2162	++++
2163	++++
2164	++++
2165	++++
2166	++++
2167	++++
2168	+
2169	++++
2170	++++
2171	++++
2172	++
2173	++
2174	++++
2175	++++
2176	++++
2177	++++
2178	++++
2179	++++
2180	++++
2181	++++
2182	++++
2183	++++
2184	++++
2185	++++
2186	+++
2187	+++
2188	+++
2189	+++

Exemplo	Atividade
2190	++++
2191	++++
2192	++++
2193	++++
2194	++++
2195	++++
2196	++++
2198	++++
2199	+++
2200	++++
2201	++++
2202	++++
2203	++++
2204	++++
2205	++++
2206	+
2207	++++
2208	+++
2209	++++
2210	++++
2211	++
2301	++
2302	++++
2303	++++
2304	++++
2305	++++
2306	++++
2307	++++
2308	++++
2309	++++
2310	++++
2311	++++
2312	++++
2313	++++
2314	++++
2315	++++
2316	++++
2317	++++
2318	++++
2319	++++
2320	++++
2321	++++
2322	++++
2323	++++

Exemplo	Atividade
2324	++++
2325	++++
2326	++++
2327	++++
2328	++++
2329	++++
2330	++++
2331	++++
2332	++++
2333	++++
2334	++++
2335	++++
2336	++++
2337	++++
2338	++++
2339	+++
2340	+++
2341	++++
2342	++++
2343	+++
2344	+++
2345	+++
2346	+++
2347	++++
2348	++++
2349	++++
2350	++++
2351	++++
2352	+++
2353	++++
2354	++++
2355	++++
2356	++++
2357	++++
2358	++++
2359	++++
2360	++
2361	++++
2362	++++
2363	++++
2364	+++
2365	++
2366	+++
2367	+++

Exemplo	Atividade
2368	+++
2369	++++
2370	++++
2371	++++
2372	+++
2373	+++
2374	++++
2375	++++
2376	++++
2377	++++
2378	++++
2379	++++
2380	++++
2381	++++
2382	+++
2383	+++
2384	++++
2385	++++
2386	++++
2387	+++
2388	+++
2389	+++
2390	+++
2391	+
2392	++++
2393	++++
2394	++++
2395	+++
2396	+++
2397	++++
2398	++++
2399	+++
2400	++
2401	++++
2402	+++
2403	++++
2404	++++
2405	++++
2406	++++
2407	++++
2408	++++
2409	++++
2410	++++

Exemplo	Atividade
2411	++++
2412	++++
2413	++++
2414	++++
2415	++++
2416	++++
2417	++++
2418	++++
2419	++++
2420	++++
2421	++++
2422	++++
2423	++++
2424	++++
2425	++++
2426	++++
2427	++
2429	++++
2430	++++
2431	+++
2432	++++
2433	++++
2434	++++
2435	++++
2436	++++
2437	++++
2438	+++
2439	+++
2440	++++
2441	++++
2442	++++
2443	++++
2444	++++
2445	++
2446	++++
2447	++++
2448	+++
2449	++++
2450	++
2451	++++
2452	++++
2453	++++
2454	++++

Exemplo	Atividade
2455	++++
2456	++++
2457	++++
2458	++++
2459	+++
2460	++
2461	++
2462	++++
2463	++++
2464	++++
2465	+++
2466	++++
2467	++++
2468	++++
2469	++++
2470	++++
2471	+++
2472	++++
2473	++++
2474	++++
2475	+++
2476	++++
2477	++++
2478	+++
2479	++++
2480	++++
2481	++++
2482	++
2483	+++
2484	++++
2485	++++
2486	+++
2487	++++
2488	++++
2489	++
2490	++++
2491	++++
2492	++++
2493	++++
2494	++++

[01417] Preferivelmente, um composto da presente invenção (isto é, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo) tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} longo em ATP $150\mu M$ $ATP < 40\mu M$. Numa incorporação, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} longo em ATP $150\mu M$ de $40\mu M - 10\mu M$. Mais preferivelmente, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} longo em ATP $150\mu M$ de $10\mu M - 1\mu M$. Numa incorporação, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} longo em ATP $150\mu M$ de $1\mu M - 0,1\mu M$. Mais preferivelmente, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} longo em ATP $150\mu M < 0,1\mu M$.

[01418] Preferivelmente, um composto da presente invenção (isto é, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo) tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} de domínio de cinase em ATP $25\mu M$ $ATP < 40\mu M$. Numa incorporação, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} de domínio de cinase em ATP $25\mu M$ de $40\mu M - 10\mu M$. Mais preferivelmente, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} de domínio de cinase em ATP $25\mu M$ de $10\mu M - 1\mu M$. Numa incorporação, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} de domínio de cinase em ATP $25\mu M$ de $1\mu M - 0,1\mu M$. Mais preferivelmente, um composto da presente invenção tem um IC_{50} num ensaio de IMAP contra PKC_{α} de domínio de cinase em ATP $25\mu M < 0,1\mu M$.

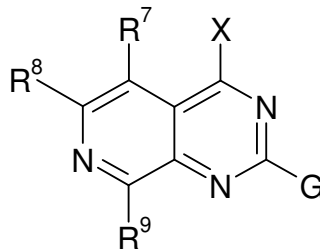
[01419] Aqueles habilitados na técnica compreenderão que, à luz dos ensinamentos acima, são possíveis numerosas modificações e variações da presente invenção. Portanto,

entenda-se que dentro dos limites de abrangência das reivindicações anexas, a invenção pode ser praticada diferentemente daquela aqui descrita, e a abrangência da invenção tem a intenção de abranger todas essas variações.

[01420] Para todos os propósitos, cada publicação aqui mencionada é incorporada inteiramente por referência.

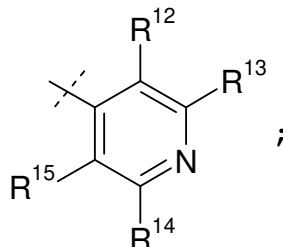
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula (I)



(I)

ou um sal do mesmo, sendo que G é um grupo de fórmula



X é escolhido de heterocicloalquila de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$;

R^7 é escolhido de cicloalquila de C_{3-6} e $-OR^{20}$;

R^8 é H; R^9 é H;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , são independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{19} , alquenila de C_{2-6} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{19} , arila de C_{6-11} substituído opcionalmente por 1-11 R^{19} , arilalquila de C_{7-16} substituído opcionalmente por 1-19 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{19} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{19} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{19} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{19} , heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27

R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)C(=O)R^{20}$, $-C(=NR^{25})R^{20}$, $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOR^{26})R^{20}$, $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$, $-C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=S)R^{20}$, $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OP(=O)R^{78}R^{78}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SP(=O)R^{78}R^{78}$, $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-P(=O)R^{78}R^{78}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, e $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$;

ou qualquer um de R^{12} e R^{13} , R^{14} e R^{15} , podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar um arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{19} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{19} ;

em cada ocorrência, R^{19} é independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{39} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{39} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{39} , arila

de C₆₋₁₁ opcionalmente substituído por 1-11 R³⁹, arilalquila de C₇₋₁₆ opcionalmente substituído por 1-19 R³⁹, cicloalquila de C₃₋₁₁ opcionalmente substituído por 1-21 R³⁹, cicloalquilalquila de C₄₋₁₇ opcionalmente substituído por 1-32 R³⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R³⁹, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R³⁹, heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R³⁹, heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R³⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -C(=O)C(=O)R³⁰, -C(=NR³⁵)R³⁰, -C(=NR³⁵)NR³²R³³, -C(=NOH)NR³²R³³, -C(=NOR³⁶)R³⁰, -C(=NNR³²R³³)R³⁰, -C(=NNR³⁴C(=O)R³¹)R³⁰, -C(=NNR³⁴C(=O)OR³¹)R³⁰, -C(=S)NR³²R³³, -NC, -NO₂, -NR³²R³³, -NR³⁴NR³²R³³, -N=NR³⁴, =NR³⁰, =NOR³⁰, -NR³⁴OR³⁶, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)OR³¹, -NR³⁴C(=O)C(=O)OR³¹, -NR³⁴C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)NR³⁴C(=O)OR³⁰, -NR³⁴C(=NR³⁵)NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴C(=S)R³⁰, -NR³⁴C(=S)OR³⁰, -NR³⁴C(=S)NR³²R³³, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -NR³⁴S(=O)₂NR³²R³³, -NR³⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR³⁴P(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³), -NR³⁴P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -NR³⁴P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -OR³⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -OC(=O)OR³⁰, -OC(=NR³⁵)NR³²R³³, -OS(=O)R³⁰, -OS(=O)₂R³⁰, -OS(=O)₂OR³⁰, -OS(=O)₂NR³²R³³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³), -OP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -OP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -Si(R³⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)_nR³⁰, -S(=O)₂OR³⁰, -SO₃R³⁷, -S(=O)₂NR³²R³³, -S(=O)NR³²R³³, -SP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -SP(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³), -SP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -SP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³), -P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), e -P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰); em cada ocorrência R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷ é, independentemente escolhido de H, alquila de

C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{49} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{49} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{49} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{49} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{49} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{49} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{49} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{49} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{49} ;

em cada ocorrência R^{28} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-10} opcionalmente substituído por 1-13 R^{49} , alquenila de C_{2-10} opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{49} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{49} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{49} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{49} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{49} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{49} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{49} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{49} ;

em cada ocorrência, R^{22} , R^{23} , R^{32} e R^{33} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{59} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{59} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{59} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{59} ,

arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{59} ,
 cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{59} ,
 cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-
 32 R^{59} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R^{59} , heterocicloalquil-alquila de 4-21
 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{59} , heteroarila
 de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{59} , e
 heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído
 por 1-27 R^{59} ; ou qualquer um de R^{22} e R^{23} e/ou R^{32} e R^{33} podem
 formar, juntamente com o átomos de nitrogênio ao qual eles se
 ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R^{69} ou heteroarila de 5-15 membros
 opcionalmente substituído por 1-15 R^{69} ;
 em cada ocorrência R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} é, independentemente,
 escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-
 13 R^{79} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11
 R^{79} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{79} ,
 arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{79} ,
 arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{79} ,
 cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{79} ,
 cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-
 32 R^{79} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R^{79} , heterocicloalquil-alquila de 4-21
 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{79} , heteroarila
 de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{79} ,
 heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído
 por 1-27 R^{79} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{70}$, $-C(=O)OR^{70}$, $-$
 $C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-C(=O)C(=O)R^{70}$, $-C(=NR^{75})R^{70}$, $-C(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$, $-$
 $C(=NOH)NR^{72}R^{73}$, $-C(=NOR^{76})R^{70}$, $-C(=NNR^{72}R^{73})R^{70}$, $-$
 $C(=NNR^{74}C(=O)R^{71})R^{70}$, $-C(=NNR^{74}C(=O)OR^{71})R^{70}$, $-C(=S)NR^{72}R^{73}$, $-NC$,

$-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{N}=\text{NR}^{74}$, $=\text{NR}^{70}$, $=\text{NOR}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{OR}^{76}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{NR}^{75})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{74}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{74}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{NR}^{74}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$, $-\text{OR}^{70}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{75})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$, $-\text{Si}(\text{R}^{74})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{70}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{77}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{72}\text{R}^{73}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{78}\text{R}^{78}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})(\text{NR}^{72}\text{R}^{73})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{70})(\text{SR}^{70})$;

em cada ocorrência R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} é, independentemente, selecionado de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{89} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{89} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{89} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{89} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{89} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{89} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{89} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{89} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27

R^{89} ;

em cada ocorrência R^{72} e R^{73} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{99} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{99} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{99} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{99} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{99} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{99} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{99} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{99} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{99} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{99} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{99} ; ou qualquer um de R^{72} e R^{73} podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{109} ou um heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{109} ;

em cada ocorrência R^{78} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{89} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{89} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{89} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{89} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{89} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{89} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{89} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{89} , heteroarila de 5-15

membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{89} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{89} ; ou quaisquer dois R^{78} ligados ao mesmo átomo de fósforo podem, juntamente com o átomo de fósforo ligado a eles, formar um heterocicloalquila de 3-10 membros opcionalmente substituído por 1-6 R^{89} ;

em cada ocorrência, R^{79} , R^{89} , R^{99} e R^{109} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{119} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{119} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{119} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{119} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{119} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{119} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{119} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{119} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{119} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{119} , heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{119} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{110}$, $-C(=O)OR^{110}$, $-C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-C(=O)C(=O)R^{110}$, $-C(=NR^{115})R^{110}$, $-C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-C(=NOH)NR^{112}R^{113}$, $-C(=NOR^{116})R^{110}$, $-C(=NNR^{112}R^{113})R^{110}$, $-C(=NNR^{114}C(=O)R^{111})R^{110}$, $-C(=NNR^{114}C(=O)OR^{111})R^{110}$, $-C(=S)NR^{112}R^{113}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}NR^{112}R^{113}$, $-N=NR^{114}$, $=NR^{110}$, $=NOR^{110}$, $-NR^{114}OR^{116}$, $-NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)OR^{111}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$, $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)OR^{110}$, $-NR^{114}C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=O)C(=O)NR^{112}R^{113}$, $-NR^{114}C(=S)R^{110}$, $-NR^{114}C(=S)OR^{110}$, $-NR^{114}C(=S)NR^{114}S(=O)_2R^{111}$, $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{138}$, $-NR^{114}P(=O)R^{118}R^{118}$, $-NR^{114}P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$,

$\text{NR}^{114}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110}), -\text{NR}^{114}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110}), -\text{OR}^{110}, =\text{O}, -$
 $\text{OCN}, -\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{110}, -\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{112}\text{R}^{113}, -\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{110}, -$
 $\text{OC}(=\text{NR}^{115})\text{NR}^{112}\text{R}^{113}, -\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{110}, -\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{110}, -\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{110}, -$
 $\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{112}\text{R}^{113}, -\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{118}\text{R}^{118}, -\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113}), -$
 $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110}), -\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110}), -\text{Si}(\text{R}^{114})_3, -\text{SCN}, =\text{S},$
 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{110}, -\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{110}, -\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{112}\text{R}^{113}, -\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{112}\text{R}^{113}, -$
 $\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{118}\text{R}^{118}, -\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113}), -\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110}),$
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110}), -\text{P}(=\text{O})\text{R}^{118}\text{R}^{118}, -\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113})(\text{NR}^{112}\text{R}^{113}),$
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110}), \text{ e } -\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110});$

em cada ocorrência, $\text{R}^{110}, \text{R}^{111}, \text{R}^{114}, \text{R}^{115}$ e R^{116} é,
 independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6}
 opcionalmente substituído por 1-13 R^{129} , alquenila de C_{2-6}
 opcionalmente substituído por 1-11 R^{129} , alquinila de C_{2-6}
 opcionalmente substituído por 1-9 R^{129} , arila de C_{6-11}
 opcionalmente substituído por 1-11 R^{129} , arilalquila de C_{7-16}
 opcionalmente substituído por 1-19 R^{129} , cicloalquila de C_{3-11}
 opcionalmente substituído por 1-21 R^{129} , cicloalquil-alquila
 de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{129} ,
 heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído
 por 1-28 R^{129} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros
 opcionalmente substituído por 1-40 R^{129} , heteroarila de 5-15
 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{129} , e heteroaril-
 alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27
 R^{129} ;

em cada ocorrência, R^{112} e R^{113} é, independentemente, escolhido
 de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{139} ,
 alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{139} ,
 alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{139} , arila
 de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{139} , arilalquila
 de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{139} , cicloalquila

de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{139} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{139} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{139} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{139} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{139} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{139} ; ou qualquer R^{112} e R^{113} podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{149} ou um heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{149} ;

em cada ocorrência, R^{118} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{129} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{129} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{129} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{129} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{129} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{129} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{129} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{129} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{129} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{129} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{129} ;

em cada ocorrência, R^{119} , R^{129} , R^{139} e R^{149} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{159} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{159} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{159} ,

arila de C₆₋₁₁ opcionalmente substituído por 1-11 R¹⁵⁹,
 arilalquila de C₇₋₁₆ opcionalmente substituído por 1-19 R¹⁵⁹,
 cicloalquila de C₃₋₁₁ opcionalmente substituído por 1-21 R¹⁵⁹,
 cicloalquil-alquila de C₄₋₁₇ opcionalmente substituído por 1-
 32 R¹⁵⁹, heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente
 substituído por 1-28 R¹⁵⁹, heterocicloalquil-alquila de 4-21
 membros opcionalmente substituído por 1-40 R¹⁵⁹, heteroarila
 de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R¹⁵⁹,
 heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído
 por 1-27 R¹⁵⁹, halogênio, -CN, -C(=O)R¹⁵⁰, -C(=O)OR¹⁵⁰, -
 C(=O)NR¹⁵²R¹⁵³, -C(=O)C(=O)R¹⁵⁰, -C(=NR¹⁵⁵)R¹⁵⁰, -C(=NR¹⁵⁵)NR¹⁵²R¹⁵³,
 -C(=NOH)NR¹⁵²R¹⁵³, -C(=NOR¹⁵⁶)R¹⁵⁰, -C(=NNR¹⁵²R¹⁵³)R¹⁵⁰, -
 C(=NNR¹⁵⁴C(=O)R¹⁵¹)R¹⁵⁰, -C(=NNR¹⁵⁴C(=O)OR¹⁵¹)R¹⁵⁰, -C(=S)NR¹⁵²R¹⁵³,
 -NC, -NO₂, -NR¹⁵²R¹⁵³, -NR¹⁵⁴NR¹⁵²R¹⁵³, -N=NR¹⁵⁴, =NR¹⁵⁰, =NOR¹⁵⁰, -
 NR¹⁵⁴OR¹⁵⁶, -NR¹⁵⁴C(=O)R¹⁵⁰, -NR¹⁵⁴C(=O)C(=O)R¹⁵⁰, -NR¹⁵⁴C(=O)OR¹⁵¹,
 -NR¹⁵⁴C(=O)C(=O)OR¹⁵¹, -NR¹⁵⁴C(=O)NR¹⁵²R¹⁵³, -
 NR¹⁵⁴C(=O)NR¹⁵⁴C(=O)R¹⁵⁰, -NR¹⁵⁴C(=O)NR¹⁵⁴C(=O)OR¹⁵⁰, -
 NR¹⁵⁴C(=NR¹⁵⁵)NR¹⁵²R¹⁵³, -NR¹⁵⁴C(=O)C(=O)NR¹⁵²R¹⁵³, -NR¹⁵⁴C(=S)R¹⁵⁰, -
 NR¹⁵⁴C(=S)OR¹⁵⁰, -NR¹⁵⁴C(=S)NR¹⁵²R¹⁵³, -NR¹⁵⁴S(=O)₂R¹⁵¹, -
 NR¹⁵⁴S(=O)₂NR¹⁵²R¹⁵³, -NR¹⁵⁴P(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸, -
 NR¹⁵⁴P(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³), -NR¹⁵⁴P(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰), -
 NR¹⁵⁴P(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰), -OR¹⁵⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R¹⁵⁰, -
 OC(=O)NR¹⁵²R¹⁵³, -OC(=O)OR¹⁵⁰, -OC(=NR¹⁵⁵)NR¹⁵²R¹⁵³, -OS(=O)R¹⁵⁰, -
 OS(=O)₂R¹⁵⁰, -OS(=O)₂OR¹⁵⁰, -OS(=O)₂NR¹⁵²R¹⁵³, -OP(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸, -
 OP(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³), -OP(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰), -
 OP(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰), -Si(R¹⁵⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)_nR¹⁵⁰, -
 S(=O)₂OR¹⁵⁰, -S(=O)₂NR¹⁵²R¹⁵³, -S(=O)NR¹⁵²R¹⁵³, -SP(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸, -
 SP(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³), -SP(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰), -
 SP(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰), -P(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸, -P(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³), -
 P(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰), e -P(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰);

em cada ocorrência R^{150} , R^{151} , R^{154} , R^{155} e R^{156} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{169} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{169} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{169} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{169} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{169} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{169} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{169} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{169} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{169} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{169} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{169} ;

em cada ocorrência R^{152} e R^{153} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{179} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{179} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{179} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{179} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{179} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{179} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{179} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{179} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{179} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{179} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{179} ;

ou qualquer de R^{152} e R^{153} podem formar, juntamente com o átomo

de nitrogênio ao qual se ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{189} ou um heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{189} ;

em cada ocorrência, R^{158} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{169} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{169} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{169} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{169} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{169} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{169} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{169} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{169} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{169} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{169} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{169} ;

em cada ocorrência, R^{159} , R^{169} , R^{179} e R^{189} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{199} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{199} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{199} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{199} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{199} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{199} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{199} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{199} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{199} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{199} ,

heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{199} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{190}$, $-C(=O)OR^{190}$, $-C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-C(=O)C(=O)R^{190}$, $-C(=NR^{195})R^{190}$, $-C(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$, $-C(=NOH)NR^{192}R^{193}$, $-C(=NOR^{196})R^{190}$, $-C(=NNR^{192}R^{193})R^{190}$, $-C(=NNR^{194}C(=O)R^{191})R^{190}$, $-C(=NNR^{194}C(=O)OR^{191})R^{190}$, $-C(=S)NR^{192}R^{193}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}NR^{192}R^{193}$, $-N=NR^{194}$, $=NR^{190}$, $=NOR^{190}$, $-NR^{194}OR^{196}$, $-NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)OR^{191}$, $-NR^{194}C(=O)C(=O)OR^{191}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)R^{190}$, $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)OR^{190}$, $-NR^{194}C(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=O)C(=O)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}C(=S)R^{190}$, $-NR^{194}C(=S)OR^{190}$, $-NR^{194}C(=S)NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$, $-NR^{194}S(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-NR^{194}P(=O)R^{198}R^{198}$, $-NR^{194}P(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-NR^{194}P(=O)(OR^{190})(OR^{190})$, $-NR^{194}P(=O)(SR^{190})(SR^{190})$, $-OR^{190}$, $=O$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{190}$, $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$, $-OC(=O)OR^{190}$, $-OC(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$, $-OS(=O)R^{190}$, $-OS(=O)_2R^{190}$, $-OS(=O)_2OR^{190}$, $-OS(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-OP(=O)R^{198}R^{198}$, $-OP(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-OP(=O)(OR^{190})(OR^{195})$, $-OP(=O)(SR^{190})(SR^{190})$, $-Si(R^{194})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)_nR^{190}$, $-S(=O)_2OR^{190}$, $--S(=O)_2NR^{192}R^{193}$, $-S(=O)NR^{192}R^{193}$, $-SP(=O)R^{198}R^{198}$, $-SP(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-SP(=O)(OR^{190})(OR^{190})$, $-SP(=O)(SR^{190})(SR^{190})$, $-P(=O)R^{198}R^{198}$, $-P(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$, $-P(=O)(OR^{190})(OR^{190})$, e $-P(=O)(SR^{190})(SR^{190})$;

em cada ocorrência, R^{190} , R^{191} , R^{194} , R^{195} e R^{196} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{209} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{209} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{209} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{209} , cicloalquil-alquila

de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{209} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{209} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{209} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{209} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{209} ;

em cada ocorrência R^{192} e R^{193} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{219} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{219} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{219} , arila de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{219} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{219} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{219} , cicloalquil-alquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{219} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{219} , heterocicloalquil-alquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{219} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{219} , e heteroaril-alquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{219} ;

ou qualquer de R^{192} e R^{193} podem formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, um heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{229} ou um heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{229} ;

em cada ocorrência, R^{198} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 R^{209} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-9 R^{209} , arila

de C_{6-11} opcionalmente substituído por 1-11 R^{209} , arilalquila de C_{7-16} opcionalmente substituído por 1-19 R^{209} , cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{209} , cicloalquilalquila de C_{4-17} opcionalmente substituído por 1-32 R^{209} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{209} , heterocicloalquilalquila de 4-21 membros opcionalmente substituído por 1-40 R^{209} , heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{209} , e heteroarilalquila de 6-21 membros opcionalmente substituído por 1-27 R^{209} ;

em cada ocorrência, R^{199} , R^{209} , R^{219} e R^{229} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-13 halogênios, alquenila de C_{2-6} , alquinila de C_{2-6} , arila de C_{6-11} , arilalquila de C_{7-16} , cicloalquila de C_{3-11} , cicloalquilalquila de C_{4-17} , heterocicloalquila de 3-15 membros, heterocicloalquilalquila de 4-21 membros, heteroarila de 5-15 membros, heteroarilalquila de 6-21 membros, halogênio, -CN, $-C(=O)R^{230}$, $-C(=O)OR^{230}$, $-C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-C(=O)C(=O)R^{230}$, $-C(=NR^{230})R^{230}$, $-C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-C(=NOH)NR^{230}R^{230}$, $-C(=NOR^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}R^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}C(=O)R^{230})R^{230}$, $-C(=NNR^{230}C(=O)OR^{230})R^{230}$, $-C(=S)NR^{230}R^{230}$, -NC, -NO₂, $-NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}NR^{230}R^{230}$, $-N=NR^{230}$, $=NR^{230}$, $=NOR^{230}$, $-NR^{230}OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=O)C(=O)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}C(=S)R^{230}$, $-NR^{230}C(=S)OR^{230}$, $-NR^{230}C(=S)NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$, $-NR^{230}S(=O)_2NR^{230}R^{230}$, $-NR^{230}P(=O)R^{231}R^{231}$, $-NR^{230}P(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$, $-NR^{230}P(=O)(OR^{230})(OR^{230})$, $-NR^{230}P(=O)(SR^{230})(SR^{230})$, -OR²³⁰, =O, -OCN, $-OC(=O)R^{230}$,

$\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{230}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{230})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{230}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{230})(\text{SR}^{230})$, $-\text{Si}(\text{R}^{230})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{230}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$, $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{230})(\text{SR}^{230})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{231}\text{R}^{231}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})(\text{NR}^{230}\text{R}^{230})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{230})(\text{OR}^{230})$, e $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{230})(\text{SR}^{230})$;

em cada ocorrência, R^{230} é, independentemente, escolhido de H, alquila de C_{1-6} e haloalquila de C_{1-6} ;

em cada ocorrência R^{231} é, independentemente, escolhido de alquila de C_{1-6} e haloalquila de C_{1-6} ; e

em cada ocorrência, n é, independentemente, escolhido de 0, 1, e 2; sendo que:

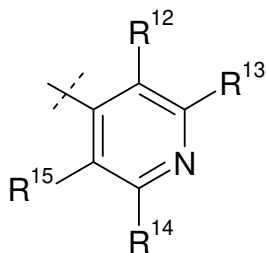
cada heterocicloalquila é independentemente um monocíclico de 3-15 membros, bicíclico, ou tricíclico não aromático, saturado ou insaturado, em ponte, eespiro, e/ou um anel fundido compreendendo 2-14 átomos de carbono e, 1-2 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, e fósforo;

cada heteroarila é independentemente um anel aromático monocíclico de 5-6 membros compreendendo 1-5 átomos de carbono e 1-4 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre; ou um anel bicíclico ou tricíclico de 7-15 membros compreendendo 6-14 átomos de carbono, e 1-4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo que 1-3 dos anéis é aromático, opcionalmente, sendo que heteroarila é em ponte, eespiro, e/ou fundido.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de X ser escolhido de piperidinila opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , piperazinila opcionalmente substituído por 1-6 R^{19} , e $-NR^{24}R^{28}$.

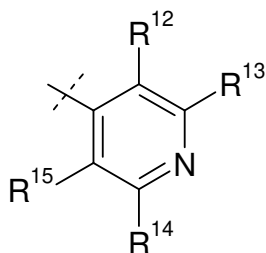
3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de G ser um grupo de fórmula:



e

R^{12} , R^{13} , R^{14} , e R^{15} serem independentemente escolhidos de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} , fenila opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} , heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)_nR^{20}$, e $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; ou qualquer de ou ambos de R^{12} e R^{13} , e/ou R^{14} e R^{15} , podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formarem fenila opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} , cicloalquila de C_{3-7} opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} , heterocicloalquila de 3-7 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} ou heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^{19} .

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de G ser um grupo de fórmula:



e

R^{14} ser H; R^{12} e R^{15} serem independentemente escolhidos de H e halogênio; R^{13} ser escolhido de H, $-NR^{22}R^{23}$, e $-NR^{24}C(=O)R^{20}$; ou R^{12} e R^{13} podem, juntamente com os átomos aos quais se ligam, formar um anel pirrolila opcionalmente substituído por 1 R^{19} .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de em cada ocorrência R^{19} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , alquenila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , alquinila de C_{2-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , arila de C_{6-10} opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , arilalquila de C_{7-11} opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , cicloalquila de C_{3-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , heterocicloalquila de 3-6 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído por 1-3 R^{39} , halogênio, $-CN$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$, $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OR^{30}$, $=O$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-Si(R^{34})_3$, $=S$, $-S(=O)_nR^{30}$, e $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de em cada ocorrência R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} ser independentemente escolhido de H, alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{49} , fenila opcionalmente

substituído por 1-3 R^{49} , benzila opcionalmente substituído por 1-3 R^{49} , e cicloalquila de C_{3-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{49} .

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de em cada ocorrência R^{39} , R^{49} , R^{59} e R^{69} ser independentemente escolhido de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{79} , fenila opcionalmente substituído por 1-3 R^{79} , benzila opcionalmente substituído por 1-3 R^{79} , cicloalquila de C_{3-6} , heterocicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros, halogênio, $-CN$, $-C(=O)NR^{72}R^{73}$, $-NR^{72}R^{73}$, $-OR^{70}$, e $-S(=O)_nR^{70}$.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de em cada ocorrência R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} e R^{77} ser independentemente escolhido de H e alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-3 R^{89} .

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de X ser escolhido de $-NH$ (alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-6 R^{49}), $-NH$ (heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio), $-NH$ (heterocicloalquil-alquila de 6-10 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio), e heterocicloalquila de 5-6 membros consistindo de átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de nitrogênio em que o heterocicloalquila é opcionalmente substituído por 1 ou 2 membros escolhidos de alquila de C_{1-6} opcionalmente substituído por 1-6 halogênios, halogênio, $-CN$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, e $-OR^{30}$.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R^7 ser escolhido de ciclopropila, e $-O(CH_3)$.

11. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

2-(2-tercio-Butil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

2-(2-tercio-Butil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

4-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-N,N-dimetil-benzamide;

{4-[5-Ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,4,6-trifluoro-piridin-2-il)-amina;

(+/-)-cis-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3-morfolin-4-il-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidina-3,4-diol;

{4-[5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(R)-1-ciclopropil-etil)-amina;

{4-[5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(R)-1-fenil-etil)-amina;

2-(2-tercio-Butil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-{2-[1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

2-(2-tercio-Butil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4,6-difluoro-piridin-2-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazol[1,5-alpiridin-2-il)-amina;

(5-Ciclobutil-3-fluoro-piridin-2-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

(4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-3-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-amina;

{4-[5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-amina;

{4-[5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-2-(3,4,6-trifluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-metil-piperidin-4-il-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,4,6-trifluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-pirrolidin-3-il-amina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina;

5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-pirrolidin-3-il-amina;

Azetidin-3-il-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina;

4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-5,8-difluoro-9H-pirido[2,3-b]indol;

2-(2-tercio-Butil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

Azetidin-3-il-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amina;

[4-Cloro-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-8-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(8-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(7-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(S)-pirrolidin-3-il-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina;

4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-9H-pirido[2,3-b]indol;

{4-[5-Ciclopropil-4-((cis)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,4,6-trifluoro-piridin-2-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(2,2-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6,8-difluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(5-fluoro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il)-amina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-1-fenil-etil)-amina;

(4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-3-il)-{4-[5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amina;

Benzooxazol-2-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

Benzothiazol-2-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amina;

(5-Ciclopropil-3,6-difluoro-piridin-2-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

5-Ciclopropil-2-{2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{4-[5-Ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-naphthalen-2-il-amina;

Bifenil-3-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

{4-[5-Ciclopropil-4-((R)-3-trifluorometil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina;

{4-[5-Ciclopropil-4-((R)-3-trifluorometil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,4,6-trifluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[2-fluoro-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(R)-pirrolidin-3-il-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(R)-pirrolidin-3-il-amina;

Azepan-4-il-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-
 piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-piridin-2-il]-naphthalen-1-il-amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-piridin-2-il]-iso[D3-4]uinolin-3-il-amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-piridin-2-il]-(1-metil-1H-indazol-3-il)-amina;
 {5-Ciclopropil-2-[2-(3,4,6-trifluoro-piridin-2-ilamino)-
 piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il-
 amina;
 5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-
 dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-
 d]pirimidina;
 5-Ciclopropil-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-
 b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 {5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluoro-piridin-2-ilamino)-
 piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-il-
 amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-piridin-2-il]-[1-(tetrahidro-furan-2-il)-etil]-amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-piridin-2-il]-[(R)-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amina;
 [5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-
 il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-il-amina;
 [5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-
 il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina;
 [5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-
 il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazol[1,5-a]piridin-2-il-amina;

{4-[5-Ciclopropil-4-((cis)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-amina;

2-(2-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-(2-methoximetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

4-{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamino}-piperidin-2-ona;

[5-Ciclopropil-2-(1-metil-2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[D3-4]uinolin-2-il-amina;

(±)-2-((endo)-2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-(2-methoximetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;
 1-(4-{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-il)-etanona;

5-Ciclopropil-2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 2-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-(R)-pirrolidin-3-il-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-iso[D3-4]uinolin-1-il-amina;

4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;

4-(4-Piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(±)-exo-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

1-[4-({5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-piperidin-1-il]-etanona;

1-[4-({5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-piperidin-1-il]-etanona;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-indan-1-il-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(S)-indan-1-il-amina;

(1-Ciclobutil-piperidin-4-ilmetil)-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina;

Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

5-Ciclopentil-4-piperazin-1-il-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-(2-difluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-4-ilmetil-amina;

5-Ciclopropil-2-[2-(2-methoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(2-methoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-{5-ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amina;

5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(1-fenil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-(2-difluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina;

Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

(±)-exo-5-Ciclopropil-2-[2-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

(±)-exo-5-Ciclobutil-2-[2-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenilmino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-il]-metil-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-indan-5-il-amina;

(5-Ciclopropil-3,6-difluoro-piridin-2-il)-{4-[5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-amina;

N-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-2,2-difluoro-2-fenil-acetamide;

5-Ciclopropil-2-[2-(1-fluoro-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{4-[5-Ciclopropil-4-(1-metil-piperidin-4-il)sulfanil)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(2,6-difluoro-fenil)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-benzooxazol-5-il)-amina;

5-Ciclopropil-4-(piperidin-4-il-sulfanil)-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

(±)-endo-2-(2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-naphthalen-2-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-([D3-4]uinolin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-ilmetil-amina;

(1S,2R)-1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-indan-2-ol;

(1S,2S)-1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-indan-2-ol;

(1R,2S)-1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-indan-2-ol;

(1R,2R)-1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-indan-2-ol;

5-Ciclobutil-2-[2-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 5-Ciclopropil-2-[2-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 2-(2-Ciclobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 5-Ciclobutil-2-(2-ciclobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[4-(2,2,2-trifluoro-ethoxi)-fenil]-amina;
 {2-[2-(5-Cloro-3-fluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;
 5-Ciclopropil-2-(2-ciclohexil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 5-Ciclobutil-2-(2-ciclohexil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 [3-Cloro-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;
 [5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-difluoro-piperidin-4-il)-amina;
 {5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-difluoro-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclobutil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

trans-2-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-indan-1-ol;

(R)-2-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-2-fenil-ethanol;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-1-naphthalen-2-il-etil)-amina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-1-(2-fluoro-fenil)-etil)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-trifluoromethoxi-fenil)-amina;

{5-Ciclobutil-2-[2-(3,5,6-trifluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

(S)-2-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-2-fenil-ethanol;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-1-naphthalen-1-il-etil)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2,2-difluoro-2-fenil-etil)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-metil-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina;

(5-Cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-[4-(5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina;

(4-{5-Ciclopropil-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-1-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}-piridin-2-il)-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5,6-trifluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3,3-dimetil-indan-1-il)-amina;

5-Ciclopropil-2-[2-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetrahydro-furan-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3-fluoro-piperidin-4-il)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-fluoro-piridazin-3-il)-amina;

5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(tetrahydro-furan-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

5-Ciclopropil-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{4-[4-(3-Amino-piperidin-1-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-amina;

4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-b]indol;

6-Cloro-4-(5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{4-[5-Ciclopropil-4-(3-metilamino-piperidin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-amina;

N-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-N'-metil-benzeno-1,4-diamina;

5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidina;

4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indol;

2-(3-Cloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina;

4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona;

ou um sal dos mesmos.

12. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir de:

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-1-piridin-2-il-etil)-amina;

2-(2-Ciclopentil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-(2-ciclopentil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 5-Ciclopropil-2-[2-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(R)-1-fenil-propil)-amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[(R)-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 4-{2-[2-(5-Cloro-3-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclobutil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperazina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-fluoro-quinolin-2-il)-amina;
 [4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-fenoxi-etil)-amina;
 4-({2-[2-(5-Cloro-3-fluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-5-ciclobutil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-piperidina;
 (R)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il);
 5-Ciclobutil-2-(3-metoxi-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 5-Ciclobutil-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;
 4-{[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino)-piperidina;
 {5-Ciclopropil-2-[2-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;
 5-ciclobutil-2-(6-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-N-metil-N-(4-piperidil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(R)-1-fenil-etilamino]-piridin-4-il}-
 pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;
 [5-Ciclobutil-2-(7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-
 pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;
 {5-Ciclopropil-2-[2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-piridin-4-
 il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;
 {5-Ciclopropil-2-[2-(3-metil-3H-benzimidazol-5-il-amino)-
 piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-
 il-amina;
 ((S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-
 piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il);
 ((R)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-
 piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-
 metil;
 [5-Ciclopropil-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-
 d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina;
 {5-Ciclopropil-2-[2-(4-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il]-
 pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;
 [4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-piridin-2-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;
 4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-6-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol;
 4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol;
 ((S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-
 piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-
 metil;
 4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-
 il)-5-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol;

4-({5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-3-metil-piperidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(4-isopropil-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

1-(5-ciclopropil-2-espiro[1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridina-2,1'-ciclohexano]-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-amina;

4-({2-[2-(5-Cloro-3-fluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-3,3-dimetil-piperidina;

(5-Ciclopropil-2-{2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-4-il}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-metil-piperidin-4-il-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

(1-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-fluoro-piperidin-3-il);

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-fenil-amina;

5-Ciclopropil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

(±)-3,4-trans-4-{[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-1-metil-pirrolidin-3-ol;

(±)-3,4-trans-4-({5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-1-metil-pirrolidin-3-ol;

(±)-3,4-trans-4-({5-Ciclopropil-2-[2-(R)-1-fenil-etilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-1-metil-pirrolidin-3-ol;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-(2,6-difluoro-fenil)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-amina;

2-[2-(2-tert-Butil-thiazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2-fenoxi-etilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

2-(3-Bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-amina;

(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

4-({5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-3-metoxi-ciclohexano;

2-(3-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

N*1*-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-etano-1,2-diamina;

(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

(±)-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

N(1)-[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-etano-1,2-diamina;

{4-[5-Ciclopropil-4-(1-oxi-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-amina;

(±)-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

(S)-1-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina;

4-[5-Ciclobutil-4-(1-oxi-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol;

4-[5-Ciclobutil-7-oxi-4-(1-oxi-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-9H-pirido[2,3-b]indol;

4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-ciclopenta[4,5]pirrol[2,3-b]piridina;

5-Ciclopropil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

5-Ciclopropil-2-[3-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-[3-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-[3-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-((R)-3-trifluorometil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

(±)-[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

(±)-(5-Aza-espiro[2.5]oct-8-il)-[5-ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

(±)-(5-Aza-espiro[2.5]oct-8-il)-[5-ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

5-ciclopropil-2-[2-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-ciclopropil-2-[2-[(1S,2R,4R)-norbornan-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[5-Ciclopropil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina;

[2-(3-Bromo-piridin-4-il)-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-piperidin-4-il-amina;

(±)-3,4-trans-4-{[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-pirrolidin-3-ol;

(±)-(3,4-trans)-4-{[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-pirrolidin-3-ol;

1-[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-ciclobutanol;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(3-trifluorometoxi-fenil)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-amina;

(S)-1-[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina;

(R)-1-[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina;

4-(5-Ciclobutil-4-morpholin-4-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(5-Aza-espiro[2.5]oct-8-il)-[5-ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidina;

2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidina;

N-{5-Ciclopropil-2-[2-(3,5-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-ciclohexano-1,3-diamina;

N-[5-Ciclopropil-2-(2-fenilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,3-diamina;

2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidina;

(±)-(3,4-trans)-4-({2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-pirrolidin-3-ol;

5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((R)-3-trifluorometil-piperazin-1-il)-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(2-trifluorometoxi-fenil)-amina;

(±)-{2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

{2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

(±)-{2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

(±)-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]ipirimidina;

5-Ciclopropil-4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazol[1,5-a]piridin-5-il-amina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazol[1,5-a]piridin-6-il-amina;

(±)-(3,4-trans)-4-({5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-pirrolidin-3-ol;

5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

(S)-1-{2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il-amina;

(S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il-amina;

5-Ciclobutil-2-[2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-[2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-[2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-ciclobutanol;

1-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-3-fenil-ureia;

5-Ciclopropil-2-[2-(4-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(4-isopropil-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

(±)-{5-Ciclobutil-2-[2-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

(5-Aza-espiro[2.5]oct-8-il)-{5-ciclopropil-2-[2-(3,6-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina;

{2-[2-(4-Cloro-fenilamino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

2-(3-Cloro-2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

(±)-[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3,4-trans)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina;

(±)-[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3,4-trans)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina;

[5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3R,4S)-3-metoxi-piperidin-4-il)-amina;

[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-((3R,4S)-3-metoxi-piperidin-4-il)-amina;

[5-Ciclopropil-2-(2-p-tolil-amino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

5-Ciclopropil-2-[2-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[2-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,6-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

(5-Aza-espiro[2.5]oct-8-il)-{5-ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-6-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-6-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclobutil-2-[2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

5-Ciclobutil-2-[2-(1-fluorometil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

3-[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-tetrahidro-furan-3-ol;

{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-il-amino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-5-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

(S)-1-[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(pirazol[1,5-a]piridin-6-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

4-[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperazina-2-ácido carboxílico;

{5-Ciclopropil-2-[2-(3,6-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-piperidin-4-il-amina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina;

[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-oxetan-3-il-fenil)-amina;

5-ciclobutil-N-metil-2-[2-(1-metil-1-fenil-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-N-(4-piperidil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;

(S)-1-[5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina;

2-[3-(2-Cloro-fenil)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-2-(3-o-tolil-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclopropil-2-[3-(2-metoxi-fenil)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

(S)-2-Amino-6-[5-ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-hexanoic acid;

5-Ciclopropil-4-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-4-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(4-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

{2-[2-(4-Cloro-fenilamino)-piridin-4-il]-5-ciclopropil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(4-isopropil-fenilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

{5-Ciclopropil-2-[2-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

5-Ciclobutil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-4-((R)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina;

2-(3-Bromo-piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-[3-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

5-Ciclobutil-2-(3-fenil-piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

[5-Ciclopropil-2-(2-p-tolilamino-piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-6-trifluorometoxi-9H-pirido[2,3-b]indol;

[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-metil-amina;

[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

4-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il]-benzamida;

[5-Ciclopropil-2-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(4-metil-piperidin-4-il)-amina;

[5-Ciclobutil-2-(9H-pirido[2,3-b]indol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina;

5-Ciclobutil-2-(2-fenilsulfanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

N-[4-(5-Ciclopropil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-Benzenosulfonamide;

5-Ciclopropil-2-(3-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

{5-Ciclopropil-2-[2-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-((3R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina;

{2-[2-(2-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-5-ciclopropil-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-((3R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-amina;

5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-2-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-amina;

N-{4-[5-Ciclopropil-4-(metil-piperidin-4-il-amino)-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-Benzenosulfonamida;

5-Ciclopropil-2-[2-(2-metoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-4-piperazin-1-il-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

(S)-1-{5-Ciclopropil-2-[2-(2-metoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-piperidin-3-ilamina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-(6-fluoro-piridin-2-il)-amina;

[4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-amina;

2-(2-Benzenosulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidina;

ou um sal dos mesmos.

13. Composto, de fórmula (I) ou um sal do mesmo, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R^{12} e R^{13} tomados juntos formarem cicloalquila de C_{3-11} opcionalmente substituído por 1-21 R^{19} , heterocicloalquila de 3-15 membros opcionalmente substituído por 1-28 R^{19} ou heteroarila de 5-15 membros opcionalmente substituído por 1-15 R^{19} .

14. Composto, de fórmula (I) ou um sal do mesmo, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de cada um de R^{12} , R^{14} e R^{15} ser H e R^{13} ser $-NR^{22}R^{23}$.

15. Composto, de fórmula (I) ou um sal do mesmo, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser {5-Ciclopropil-2-[2-(3,6-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina, ou um sal dos mesmos.

16. Composto, de fórmula (I) ou um sal do mesmo, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser 4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol, ou um sal dos mesmos.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto, conforme definido por qualquer uma das reivindicações de 1 a 16 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de compreender ainda um veículo, um diluente, uma agente aromatizante, um ligante, conservante, um agente desintegrante de comprimido, ou um material encapsulante.

19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 ou 18, caracterizada pelo fato de o composto ser ({5-Ciclopropil-2-[2-(3,6-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-amina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 ou 18, caracterizada pelo fato de o composto ser 4-(5-Ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

21. Uso do composto, , conforme definido em qualquer uma das

reivindicações de 1 a 16 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser dirigido ao preparo de um medicamento para tratar uma condição ou distúrbio dependente de aPKC, sendo que a condição ou o distúrbio dependente de aPKC é cancer.

.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de o câncer ser câncer de pulmão de célula não-pequena (NSCLC), carcinoma de célula escamosa, leucemia, câncer de próstata, linfoma não-Hodgkins, câncer endometrial, câncer de pulmão, ou câncer de mama.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de o carcinoma de célula escamosa ser carcinoma de célula escamosa esofageal.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de o linfoma não-Hodgkin ser linfoma folicular.

25. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pelo fato de o composto ser {5-ciclopropil-2-[2-(3,6-difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)amina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

26. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pelo fato de o composto ser 4-(5-ciclobutil-4-piperazin-1-il-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.