



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

(11) BR 112016030787-9 B1



(22) Data do Depósito: 30/06/2015

(45) Data de Concessão: 20/12/2022

(54) Título: ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

(51) Int.Cl.: A61K 31/44; A61K 31/506; C07D 239/24.

(30) Prioridade Unionista: 01/07/2014 US 62/019,756; 28/06/2015 US 62/185,678.

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

(72) Inventor(es): MATTHEW O. DUFFEY; DYLAN B. ENGLAND; SCOTT FREEZE; ZHIGEN HU; STEVEN LANGSTON; CHARLES MCINTYRE; HIROTAKE MIZUTANI; KOJI ONO; HE XU.

(86) Pedido PCT: PCT US2015038712 de 30/06/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/004136 de 07/01/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/12/2016

(57) Resumo: ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO. São divulgadas entidades químicas que são compostos de fórmula (I): ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos; em que Y, Ra, Ra', Rb, Rc, X1, X2, X3, Rd, Z1, e Z2 têm os valores descritos aqui e as configurações estereoquímicas representadas em posições com asteriscos indicam estereoquímica absoluta. Entidades químicas de acordo com a divulgação podem ser úteis como inibidores de Enzima de Ativação Sumo (SAE). São fornecidas ainda composições farmacêuticas compreendendo um composto da divulgação e métodos de uso das composições no tratamento de doenças ou distúrbios proliferativos, inflamatórios, cardiovasculares e neurodegenerativos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ENTIDADE QUÍMICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO".**

INTRODUÇÃO

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório Estados Unidos 62/019.756, depositado em 1 de julho de 2014, e Pedido de Patente Provisório Estados Unidos 62/185.678, depositado em 28 de junho de 2015, todos os quais são incorporados como referência em suas totalidades.

[002] Modificador tipo ubiquitina pequeno (SUMO) é um membro da família de proteínas tipo ubiquitina (Ubl) que é covalentemente conjugada a proteínas celulares de um modo semelhante à conjugação Ub (Kerscher, O., Felberbaum, R., and Hochstrasser, M. 2006. Modification of proteins by ubiquitin and ubiquitin-like proteins. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 22:159-80). As células de mamífero expressam três isoformas principais: SUMO1, SUMO2 e SUMO3. SUMO2 e SUMO3 compartilham ~95% de homologia de sequência de aminoácidos, mas têm ~45% de homologia de sequência com SUMO1 (Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H. P., Fukuda-Kamitani, T., and Yeh, E. T. 1998. Characterization of a second member of the sentrin family of ubiquitin-like proteins. *J Biol Chem.* 273(18):11349-53). Proteínas SUMO podem ser conjugadas com um único resíduo de lisina de uma proteína (monosumoilação) ou para uma segunda proteína SUMO que já está conjugada com uma proteína de formação de uma cadeia SUMO (*polissumoilação*). Apenas SUMO2/3 podem formar cadeias porque possuem locais de modificação SUMO consenso internos (Tatham, M. H., Jaffray, E., Vaughan, O. A., Desterro, J. M., Botting, C. H., Naismith, J. H., Hay, R. T. 2001. Polymeric chains of SUMO-2 and SUMO-3 are conjugated to protein substrates by SAE1/SAE2 and Ubc9. *J Biol Chem.* 276(38):35368-74). Uma isoforma adicional, SUMO4, é encontrada em células de rim, nodos linfáticos e baço, mas

não se sabe se SUMO4 pode ser conjugada com proteínas celulares.

[003] SUMO1, SUMO2 e SUMO3 são ativadas de um modo dependente de ATP pela enzima de ativação de SUMO (SAE). SAE é um heterodímero que consiste em SAE1 (subunidade de enzima de ativação de SUMO 1) e SAE2 (UBA2). SAE, assim como outras enzimas de ativação de E1, utiliza ATP para adenilar o resíduo de glicina C-terminal de SUMO. Em uma segunda etapa, um intermediário tioéster é então formado entre a glicina C-terminal de SUMO e um resíduo de cisteína em SAE2. Em seguida, SUMO é transferido do E1 para o resíduo de cisteína da enzima de conjugação de SUMO (E2), UBC9. Ao contrário da via Ub que contém muitas enzimas E2, Ubc9 é atualmente a única enzima de conjugação conhecida para SUMO e funções com proteínas SUMO1, SUMO2 e SUMO3. As proteínas SUMO são então conjugadas com a proteína alvo, diretamente ou em conjunto com uma ligase E3, através da formação de ligação isopeptídeo com o grupo amino épsilon de uma cadeia lateral de lisina em uma proteína alvo. Várias ligases SUMO E3, incluindo proteínas PIAS (inibidor da proteína de transdutor de sinal ativado e ativador de proteína de transcrição) e proteínas de ligação de Ran 2 (RanBP2), e polycomb 2 (Pc2), foram identificadas (Johnson, E. S., and Gupta, A. A. 2001. An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins. *Cell*. 106(6):735-44; Pichler, A., Gast, A., Seeler, J. S., Dejean, A.; Melchior, F. 2002. The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity. *Cell*. 108(1):109-20; Kagey, M. H., Melhuish, T. A., and Wotton, D. 2003. The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3. *Cell*. 113(1):127-37). Uma vez ligado a alvos celulares, Sumo modula a função, localização subcelular, formação de complexo e/ou estabilidade de proteínas de substrato (Müller, S., Hoege, C., Pyrowolakis, G., and Jentsch, S. 2001. SUMO, ubiquitin's mysterious cousin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2(3):202-10). A conjugação de SUMO é

reversível através da ação de enzimas de desumoilação chamadas SENPs (Hay, R. T. 2007. SUMO-specific proteases: a twist in the tail. *Trends Cell Biol.* 17(8):370-6) e as proteínas SUMO podem então participar de ciclos de conjugação adicionais.

[004] A conjugação de SUMO iniciada por SAE desempenha um papel importante na regulação de diversos processos celulares, incluindo a regulação do ciclo celular, regulação da transcrição, direcionamento da proteína celular, manutenção da integridade do genoma, segregação do cromossoma, e a estabilidade da proteína (Hay, R. T. 2005. SUMO: a history of modification. *Mol Cell.* 18(1):1-12; Gill, G. 2004. SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms? *Genes Dev.* 18(17):2046-59). Por exemplo, a conjugação de SUMO provoca alterações na localização subcelular de RanGAP1 direcionando o mesmo para o complexo do poro nuclear (Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., and Melchior, F. 1997. A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2. *Cell.* 88(1):97-1070). A sumoilação neutraliza a ubiquitinação e posteriormente bloqueia a degradação de I κ B, assim, regula negativamente a ativação de NF- κ B (Desterro, J. M., Rodriguez, M. S., Hay, R. T. 1998. SUMO-1 modification of I κ Balpha inhibits NF-kappaB activation. *Mol Cell.* 2(2):233-9). A sumoilação foi relatada para desempenhar uma função importante na transcrição que exhibe ambos os efeitos repressivos e estimuladores. Muitos dos nós transcricionais que são modulados desempenham funções importantes no câncer. Por exemplo, a sumoilação estimula as atividades de transcrição de fatores de transcrição como p53 e HSF2 (Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., Lain, S., Midgley, C. A., Lane, D. P., and Hay, R. T. 1999. SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53. *EMBO J.* 18(22):6455-61; Goodson, M. L., Hong, Y., Rogers, R., Matunis, M. J.,

Park-Sarge, O. K., Sarge, K. D. 2001. Sumo-1 modification regulates the DNA binding activity of heat shock transcription factor 2, a promyelocytic leukemia nuclear body associated transcription factor. *J Biol Chem.* 276(21):18513-8). Em contraste, SUMO-conjugação reprime a atividade de transcrição de fatores de transcrição como LEF (Sachdev, S., Bruhn, L., Sieber, H., Pichler, A., Melchior, F., Grosschedl, R. 2001. PIASy, a nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies. *Genes Dev.* 15(23):3088-103) e c-Myb (Bies, J., Markus, J., and Wolff, L. 2002. Covalent attachment of the SUMO-1 protein to the negative regulatory domain of the c-Myb transcription factor modifies its stability and transactivation capacity. *J Biol Chem.* 277(11):8999-9009). Assim, SUMO-conjugação controla a expressão do gene e vias de controle de crescimento que são importantes para a sobrevivência de células de câncer.

[005] A expressão alterada de componentes da via SAE foi observada em uma variedade de tipos de câncer: (Moschos, S. J., Jukic, D. M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S. F., Fayewicz, S. L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R., and Becker, D. 2010. Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues. *Hum Pathol.* 41(9):1286-980); incluindo mieloma múltiplo (Driscoll, J. J., Pelluru, D., Lefkimmatis, K., Fulciniti, M., Prabhala, R. H., Greipp, P. R., Barlogie, B., Tai, Y. T., Anderson, K. C., Shaughnessy, J. D. Jr., Annunziata, C. M., and Munshi, N. C. 2010. The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome. *Blood.* 115(14):2827-34); e câncer de mama (Chen, S. F., Gong, C., Luo, M., Yao, H. R., Zeng, Y. J., and Su, F. X. 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cancer. *Chin J Cancer.* 30(9):638-44), Além disso, estudos pré-

clínicos indicam que cânceres conduzidos por Myc podem ser especialmente sensíveis à inibição por SAE (Kessler, J. D., Kahle, K. T., Sun, T., Meerbrey, K. L., Schlabach, M. R., Schmitt, E. M., Skinner, S. O., Xu, Q., Li, M. Z., Hartman, Z. C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A. C., Solimini, N. L., Bernardi, R. J., Yu, B., Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C. K., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Schiff, R., Shaw, C. A., Elledge, S. J., and Westbrook, T. F. 2012. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram is required for Myc-driven tumorigenesis. *Science*. 335(6066):348-53; Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F. X., Rudelius, M., Laitinen, I., Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J. A., Cleveland, J. L., and Keller, U. 2014. Myc-induced SUMOylation is a therapeutic vulnerability for B-cell lymphoma. *Blood*. 124(13):2081-90).

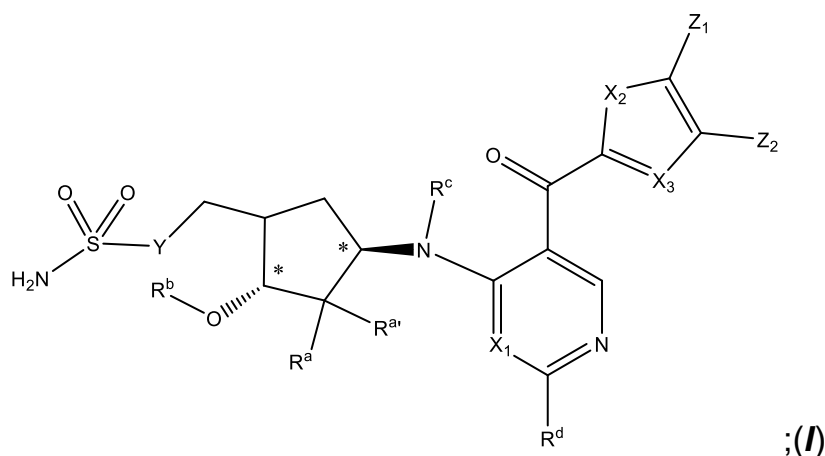
Uma vez que SUMO-conjugação regula as funções celulares essenciais que contribuem para o crescimento e sobrevivência de células tumorais, o direcionamento para SAE poderia representar uma abordagem para o tratamento de distúrbios proliferativos como câncer.

[006] Os inibidores de SAE também pode ser aplicáveis para o tratamento de outras doenças e condições fora da oncologia. Por exemplo, SUMO modifica as proteínas que desempenham papéis importantes em doenças neurodegenerativas (Steffan, J. S., Agrawal, N., Pallos, J., Rockabrand, E., Trotman, L. C., Slepko, N., Illes, K., Lukacsovich, T., Zhu, Y. Z., Cattaneo, E., Pandolfi, P. P., Thompson, L. M., Marsh, J. L. 2004. SUMO modification of Huntington and Huntington's disease pathology. *Science*. 304(5667):100-4); Dorval, V., and Fraser, P. E. 2006. Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of natively unfolded proteins tau and alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 281(15):9919-24; Ballatore, C., Lee, V. M., and Trojanowski, J. Q. 2007. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 8(9):663-

72). A sumoilação também foi relatada para desempenhar um papel importante na infecção viral patogênica, inflamação e função cardíaca (Lee, H. R., Kim, D. J., Lee, J. M., Choi, C. Y., Ahn, B. Y., Hayward, G. S., and Ahn, J. H. 2004. Ability of the human cytomegalovirus IE1 protein to modulate sumoylation of PML correlates with its functional activities in transcriptional regulation and infectivity in cultured fibroblast cells. *J Virol.* 78(12):6527-42; Liu, B., and Shuai, K. 2009. Summon SUMO to wrestle with inflammation. *Mol Cell.* 35(6):731-2; Wang, J., and Schwartz, R. J. 2010. Sumoylation and regulation of cardiac gene expression. *Circ Res.* 107(1):19-29).

[007] Seria benéfico, portanto, fornecer novos inibidores de SAE que possuem boas propriedades terapêuticas, especialmente para o tratamento de distúrbios proliferativos, inflamatórios, cardiovasculares e neurodegenerativos.

[008] Este pedido fornece entidades químicas que são inibidoras de SAE e, conseqüentemente, são úteis para o tratamento de distúrbios proliferativos, inflamatórios, cardiovasculares e neurodegenerativos. As entidades químicas da presente divulgação são representadas pela Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;
em que:

configurações estereoquímicas representadas em posições
com asterisco indicam estereoquímica absoluta;

Y é -O-, -CH₂-, ou -N(H)-;

R^a é hidrogênio, flúor, -NH₂, ou hidroxila;

R^{a'} é hidrogênio ou flúor, contanto que quando R^a é -NH₂ ou hidroxila, R^{a'} é hidrogênio;

R^b é hidrogênio ou, em conjunto com o oxigênio ao qual está ligado, forma um profármaco;

R^c é hidrogênio ou C₁₋₄ alquila;

R^d é hidrogênio, halogênio, -CF₃, ou C₁₋₄ alquila;

X₁ é C(H), C(F), ou N;

X₂ é S ou O;

X₃ é C(R^{x3}) ou N;

R^{x3} é hidrogênio, metila, ou halogênio;

Z₁ é hidrogênio, halogênio, ciano, R^{z3}, -S-R^{z3}, -S(O)-R^{z3}, ou -S(O)₂-R^{z3};

R^{z3} é um fenil opcionalmente substituído, um cicloalifático de 5 a 7 membros opcionalmente substituído, um heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente substituído, ou um C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído;

em que Z₁ não é hidrogênio, halogênio, metila, ou ciano se Z₂ é hidrogênio ou metila; e

(a) Z₂ é um anel system tendo um heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente substituído com 1-2 heteroátomos ou um cicloalifático de 5 a 7 membros opcionalmente substituído fundido para

(i) uma heteroarila de 5 membros opcionalmente substituído ou uma arila ou heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído para formar um grupo bicíclico; ou

(ii) uma heteroarila de 9 membros opcionalmente substituído ou uma arila ou heteroarila de 10 membros opcionalmente substituído para formar um grupo tricíclico;

OU

(b) Z_2 é $L-R^e$ em que L é $-L_1-$, $-V_1-L_2-$, ou $-L_1-V_1-L_2-$;

L_1 é uma cadeia C_{1-3} alquilenos em que 1 ou 2 átomos de carbono saturados são opcionalmente substituídos por $(R^f)(R^{f'})$ e em que existem opcionalmente um ou dois graus de insaturação;

cada R^f é independentemente hidrogênio; hidroxila; $-N(R^h)(R^{h'})$; C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila; $-O-C_{1-4}$ alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila; ou, em conjunto com $R^{f'}$ e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam $=CH_2$, ou um carbociclo de 3 a 6 membros ou heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido de N (que pode ser protonado ou C_{1-4} alquilado), O, ou S, o heteroátomo opcionalmente localizado imediatamente adjacente ao carbono quaternário do heterociclo;

cada $R^{f'}$ é independentemente hidrogênio; C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila; $-O-C_{1-4}$ alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila; ou, em conjunto com R^f e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam $=CH_2$, ou um carbociclo de 3 a 6 membros ou heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido de N (que pode ser protonado ou C_{1-4} alquilado), O, ou S, o heteroátomo opcionalmente localizado imediatamente adjacente ao carbono quaternário do heterociclo; em que se R^f é hidroxila, $R^{f'}$ não é $-O-C_{1-4}$ alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila;

R^h e $R^{h'}$ são cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

V_1 é $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ ou $-N(R^g)-$;

L_2 é a cadeia C_{0-2} alquilenos em que um átomo de carbono saturado é opcionalmente substituído por $(R^f)(R^{f'})$;

R^g é hidrogênio ou C_{1-4} alquila; e

cada (i) R^e é hidrogênio, hidroxila, halogênio, $-CF_3$, ou um

C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído,

contanto que R^e não é hidrogênio se R^f e R^{f'} estão presentes e formam um anel;

ou (ii) R^e é um anel escolhido de arila de 6 membros opcionalmente substituído, heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, ou heterociclila de 4 a 7 membros opcionalmente substituído, que é opcionalmente fundido para um segundo arila de 6 membros opcionalmente substituído, heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, ou heterociclila de 4 a 7 membros opcionalmente substituído;

OU

Z₂ é hidrogênio.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[009] A Figura 1 é um padrão de XRPD do composto I-257b Forma 1.

[0010] A Figura 2 é um padrão de XRPD do composto I-263a Forma 1.

[0011] A Figura 3 é um padrão de XRPD do composto I-256b Forma 1.

[0012] A Figura 4 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) para I-263a Forma 1.

[0013] A Figura 5 mostra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para I-263a Forma 1.

[0014] A Figura 6 mostra um padrão raman de I-263a Forma 1 incluindo dados na região de 500 cm⁻¹ a 3000 cm⁻¹.

[0015] A Figura 7 mostra um padrão raman de I-263a Forma 1 incluindo dados na região de 200 cm⁻¹ a 1600 cm⁻¹.

[0016] A Figura 8 mostra um termograma de calorimetria de

varredura diferencial (DSC) para I-257b Forma 1.

[0017] A Figura 9 mostra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para I-257b Forma 1.

[0018] A Figura 10 mostra um padrão raman de I-257b Forma 1 incluindo dados na região de 500 cm^{-1} a 3000 cm^{-1} .

[0019] A Figura 11 mostra um padrão raman de I-257b Forma 1 incluindo dados na região de 200 cm^{-1} a 1600 cm^{-1} .

[0020] A Figura 12 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) para I-256b Forma 1.

[0021] A Figura 13 mostra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para I-256b Forma 1.

[0022] A Figura 14 é um padrão de XRPD do composto I-263a Forma 2.

[0023] A Figura 15 é um padrão de XRPD do composto I-263a Forma 3.

[0024] A Figura 16 mostra um termograma de análise termogravimétrica (TGA) para I-263a Forma 3.

[0025] A Figura 17 mostra um termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) para I-263a Forma 3.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0026] As entidades químicas da presente divulgação incluem aquelas descritas geralmente para a fórmula (I), acima, e são ainda ilustradas pelas classes, subclasses, e espécies aqui divulgadas. Será apreciado que subconjuntos preferenciais descritos para cada variável aqui podem também ser usados para qualquer um dos subconjuntos estruturais. Como usado aqui, as seguintes definições são aplicáveis salvo indicação contrária.

[0027] Conforme descrito aqui, as entidades químicas da presente divulgação podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes, como são divulgados geralmente acima, ou como exem-

plificado por classes, subclasses e espécies particulares divulgadas aqui. Será apreciado que a frase "opcionalmente substituído" é usada de modo intercambiável com a frase "substituído ou não substituído. " Em geral, o termo "substituído", se precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, significa que um radical hidrogênio da fração designada é substituído pelo radical de um substituinte especificado, desde que a substituição resulte em uma entidade química estável ou quimicamente viável. O termo "substituível", quando usado em referência a um átomo designado, significa que ligado ao átomo está um radical de hidrogênio, cujo átomo de hidrogênio pode ser substituído pelo radical de um substituinte adequado. Salvo se indicado o contrário, um grupo "opcionalmente substituído" pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer estrutura determinada pode ser substituída por mais de um substituinte selecionado de um grupo específico, o substituinte pode ser igual ou diferente em cada posição. As combinações de substituintes previstas por esta divulgação são, por exemplo, aquelas que resultam na formação de entidades químicas estáveis ou quimicamente viáveis.

[0028] Uma entidade química estável ou entidade química quimicamente viável é uma em que a estrutura química não é substancialmente alterada quando mantida a uma temperatura de cerca de -80°C a cerca de +40°C, na ausência de umidade ou outras condições quimicamente reativas, durante pelo menos uma semana, ou uma entidade química que mantém a sua integridade por tempo suficiente para ser útil para administração terapêutica ou profilática a um paciente.

[0029] A frase "um ou mais substituintes", como usada aqui, refere-se a um número de substituintes que é igual a um ao número máximo de substituintes possíveis com base no número de sítios de

ligação disponíveis, desde que sejam satisfeitas as condições acima da estabilidade e viabilidade química.

[0030] Como usado aqui, o termo "independentemente selecionado" significa que valores iguais ou diferentes podem ser selecionados para várias instâncias de uma determinada variável em uma única entidade química.

[0031] Como utilizado aqui, "um anel monocíclico de 3-7 membros saturado, parcialmente saturado ou aromático tendo de 0-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um sistema de anéis bicíclicos de 8-10 membros parcialmente saturados, ou aromáticos tendo de 0-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre" incluem anéis cicloalifáticos, heterocíclicos, arila e heteroarila.

[0032] Como usado aqui, o termo "aromático" inclui grupos arila e heteroaril como descritos geralmente abaixo e aqui.

[0033] O termo "alifático" ou "grupo alifático", como usado aqui, significa um hidrocarboneto C₁₋₁₂ de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído ou um hidrocarboneto C₁₋₁₂ cíclico que está completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático (também aqui referido como "carbociclo", "cicloalifático", "cicloalquila" ou "cicloalquenil"). Por exemplo, grupos alifáticos adequados incluem grupos alquila, alquenila, alquinila lineares, ramificados ou cíclicos opcionalmente substituídos e híbridos dos mesmos, como (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquenila. Salvo se especificado o contrário, em várias modalidades, grupos alifáticos têm 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, ou 1-2 átomos de carbono

[0034] O termo "alquila", usado isoladamente ou como parte de uma fração maior, refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído tendo 1-12, 1-10, 1-8,

1-6, 1-5, 1-4, 1-3, ou 1-2 átomos de carbono

[0035] O termo "alquenila", usado isoladamente ou como parte de uma fração maior, refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído tendo pelo menos uma ligação dupla e tendo 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4, ou 2-3 átomos de carbono

[0036] O termo "alquinila", usado isoladamente ou como parte de uma fração maior, refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído tendo pelo menos uma ligação tripla e tendo 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4, ou 2-3 átomos de carbono

[0037] Os termos "cicloalifático," "carbociclo," "carbociclila," "carbociclo," ou "carbocíclico," usados isoladamente ou como parte de uma fração maior, referem-se a um sistema de anel alifático cíclico saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído tendo de 3 a cerca de 14 átomos de carbono no anel. Em algumas modalidades, o grupo cicloalifático é um hidrocarboneto monocíclico opcionalmente substituído tendo 3-8 ou 3-6 átomos de carbono no anel. Grupos cicloalifáticos incluem, entre outros, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, ciclo-octila, ciclo-octenila ou ciclo-octadienil opcionalmente substituídos. Os termos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclila", "carbociclo" ou "carbocíclico" também incluem anéis bicíclicos fundidos ou com ponte opcionalmente substituídos tendo 6-12, 6-10 ou 6-8 átomos de carbono no anel, em que qualquer anel individual no sistema bicíclico tem de 3-8 átomos de carbono no anel.

[0038] O termo "cicloalquila" se refere a um sistema de anel saturado opcionalmente substituído de cerca 3 a cerca de 10 átomos de carbono no anel. Anéis cicloalquil monocíclicos exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

[0039] O termo "cicloalquenila" refere-se a um sistema de anel

monocíclico ou multicíclico não aromático opcionalmente substituído contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e tendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono. Anéis cicloalquênios monocíclicos exemplares incluem ciclopentenila, ciclo-hexenila, e ciclo-heptenila.

[0040] Os termos "haloalifático", "haloalquila", "haloalquenila" e "haloalcóxi" se referem a um grupo alquila, alquenila ou alcóxi alifático, como o caso, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio. Como usado aqui, o termo "halogênio" ou "halo" significa F, Cl, Br ou I. O termo "fluoroalifático" refere-se a um haloalifático em que o halogênio é flúor, incluindo grupos alifáticos perfluorados. Exemplos de grupos fluoroalifáticos incluem, entre outros, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 2-fluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 1,1,2-trifluoroetila, 1,2,2-trifluoroetila, e pentafluoroetila.

[0041] O termo "heteroátomo" refere-se a um ou mais de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício (incluindo, qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo, ou silício, a forma quaternária de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico, por exemplo N (como em 3,4-di-hidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinil) ou NR⁺ (como em pirrolidinil N-substituído)).

[0042] Os termos "arila" e "ar-", usados isoladamente ou como parte de uma fração maior, por exemplo, "aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila", referem-se à uma fração de hidrocarboneto aromático C₆₋₁₄ opcionalmente substituído compreendendo de um a três anéis aromáticos. Em pelo menos uma modalidade, o grupo arila é um grupo aril C₆₋₁₀. Grupos arila incluem, entre outros, fenila, naftila ou antracenila opcionalmente substituídos. Os termos "arila" e "ar-", como usado aqui, também incluem grupos em que um anel arila é fundido a um ou mais anéis cicloalifáticos para formar uma estrutura cíclica opcionalmente substituída por o anel tetra-hidronaftila, indenila ou

indanila. O termo "arila" pode ser usado de modo intercambiável com os termos "grupo arila", "anel arila" e "anel aromático".

[0043] Um grupo "aralquila" ou "arilalquila" compreende um grupo arila covalentemente ligada a um grupo alquila, cada um dos quais independentemente é opcionalmente substituído. Em pelo menos uma modalidade, o grupo aralquila é C₆₋₁₀ arilo C₁₋₆ alquila, incluindo, entre outros, benzila, fenetila e naftilmetila.

[0044] Os termos "heteroarila" e "heteroar-", utilizados isoladamente ou como parte de uma fração maior, por exemplo, "heteroaralquila" ou "heteroaralcóxi", referem-se aos grupos com 5 a 14 átomos no anel, como 5, 6, 9 ou 10 átomos no anel; tendo 6, 10, ou 14 elétrons pi compartilhados em uma matriz cíclica; e tendo, além de átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. Um grupo heteroaril pode ser mono, bi, tri, ou policíclico, como mono, bi, ou tricíclico, como mono ou bicíclico. No contexto de entidades "heteroar" o termo "heteroátomo" refere-se ao nitrogênio, oxigênio, ou enxofre e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio ou enxofre, e qualquer forma quaternária de um nitrogênio básico. Por exemplo, um átomo de nitrogênio de um heteroaril pode ser um átomo de nitrogênio básico e também pode ser opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente. Quando um heteroarila é substituído por um grupo hidroxila, também inclui seu tautômero correspondente. Os termos "heteroarila" e "heteroar-", como usados aqui, também incluem grupos em que um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis arila, cicloalifático ou heterocicloalifático. Exemplos não limitantes de grupos de heteroaril incluem tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila, pteridinila, indolila, isoindolila, benztienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila,

benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, e pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. O termo "heteroarila" pode ser usado de modo intercambiável com os termos "anel heteroarila", "grupo heteroarila" ou "heteroarômático", qualquer um dos quais incluem anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquila" refere-se a um grupo alquila substituído por um heteroarila, em que as porções alquila e heteroarila independentemente são opcionalmente substituídas.

[0045] Como usado aqui, os termos "heterociclo", "heterociclila", "radical heterocíclico", e "anel heterocíclico" são usados de modo intercambiável e referem-se a uma fração heterocíclica monocíclica de 3 a 8 membros, ou bicíclica de 7 a 10 membros estável que é saturada ou parcialmente insaturada, e tendo, além de átomos de carbono, um ou mais, por exemplo, de um a quatro, heteroátomos, conforme definido acima. Quando usado em referência a um átomo de anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Por exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo de 0-3 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-di-hidro-2H-pirrolila), NH (como pirrolidinil) ou NR^+ (como em pirrolidinil N-substituído).

[0046] Um anel heterocíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e qualquer um dos átomos do anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos desses radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, entre outros, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, piperidinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, e tiamorfolinila. Um grupo heteroaril

pode ser mono, bi, tri, ou policíclico, como mono, bi, ou tricíclico, como mono ou bicíclico. O termo "heterociclilalquila" refere-se a um grupo alquil substituído por um heterociclila, em que as partes alquila e heterociclil independentemente são opcionalmente substituídas. Além disso, um anel heterocíclico também inclui grupos em que o anel heterocíclico é fundido a um ou mais anéis arila.

[0047] Como usado aqui, o termo "parcialmente insaturado" refere-se a uma fração de anel que inclui pelo menos uma dupla ou tripla ligação entre átomos do anel. O termo "parcialmente insaturado" destina-se a incluir anéis tendo vários sítios de insaturação, mas não pretende incluir frações aromáticas (por exemplo, arila ou heteroarila), como aqui definidas.

[0048] O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquila bivalente. Uma "cadeia alquilenos" é um grupo polimetileno, isto é, $-(CH_2)_n-$, em que n é um inteiro positivo, como de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 ou de 2 a 3. Uma cadeia de alquilenos opcionalmente substituída é um grupo polimetileno em que um ou mais átomos de hidrogênio do metileno são opcionalmente substituídos com um substituinte. Substituintes adequados incluem os descritos abaixo por um grupo alifático substituído e também incluem os descritos na especificação aqui. Será apreciado que dois substituintes do grupo alquilenos podem ser tomados em conjunto para formar um sistema de anéis. Em certas modalidades, dois substituintes podem ser tomados junto para formar um anel de 3-7-membros. Os substituintes podem ser no mesmo ou em diferentes átomos.

[0049] Uma cadeia de alquilenos também pode ser opcionalmente interrompida por um grupo funcional. Uma cadeia de alquilenos é "interrompida" por um grupo funcional quando uma unidade interna de metileno é interrompida pelo grupo funcional. Os exemplos de "grupos funcionais de interrupção" adequados são descritos na especificação e

reivindicações aqui, e incluem ligações duplas e/ou triplas entre os átomos de carbono na cadeia alquilenos.

[0050] Para fins de clareza, todos os grupos bivalentes descritos aqui, incluindo, por exemplo, os ligantes de cadeia de alquilenos descritos acima, destinam-se a serem lidos da esquerda para a direita, com uma leitura da esquerda para a direita correspondente da fórmula ou estrutura na qual a variável aparece.

[0051] Um grupo arila (incluindo aralquila, aralcóxi, ariloxialquila e afins) ou heteroarila (incluindo heteroaralquila e heteroarilalcóxi e afins) pode conter um ou mais substituintes e, portanto, pode ser "opcionalmente substituído". Além dos substituintes definidos acima e aqui, substituintes adequados no átomo de carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila também incluem e são geralmente selecionados de -halo, -NO₂, -CN, -R⁺, -C(R⁺)=C(R⁺)₂, -C≡C-R⁺, -OR⁺, -SR⁰, -S(O)R⁰, -SO₂R⁰, -SO₃R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -N(R⁺)₂, -NR⁺C(O)R⁺, -NR⁺C(S)R⁺, -NR⁺C(O)N(R⁺)₂, -NR⁺C(S)N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-R⁰, -NR⁺CO₂R⁺, -NR⁺SO₂R⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂, -O-C(O)R⁺, -O-CO₂R⁺, -OC(O)N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -C(S)R⁰, -CO₂R⁺, -C(O)-C(O)R⁺, -C(O)N(R⁺)₂, -C(S)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)-OR⁺, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R⁺, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR⁺, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-OR⁺, -C(R⁰)=N-OR⁺, -P(O)(R⁺)₂, -P(O)(OR⁺)₂, -O-P(O)-OR⁺, e -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, em que R⁺, independentemente, é hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila, cicloalifático, ou heterociclil opcionalmente substituído, ou duas ocorrências independentes de R⁺ são tomadas em conjunto com seus átomos intermediários para formar um arila, heteroarila, cicloalifático, ou heterociclil opcionalmente substituído de 5-7 membros. Cada R⁰ é, independentemente, um grupo alifático, arila, heteroarila, cicloalifático, ou heterociclil opcionalmente substituído.

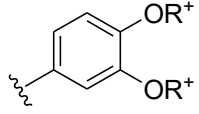
[0052] Um grupo alifático ou heteroalifático, ou um anel carbocíclico

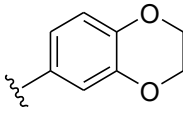
ou heterocíclico não aromático pode conter um ou mais substituintes e, portanto, pode ser "opcionalmente substituído". Salvo definição contrária acima e aqui, substituintes adequados no carbono saturado de um grupo alifático ou heteroalifático, ou de um anel heterocíclico ou carbocíclico não aromático são selecionados a partir dos listados acima para o carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila e adicionalmente incluem o seguinte: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^0$, $=N-NHSO_2R^0$ ou $=N-R^*$ onde R^0 é definido acima, e cada R^* é independentemente selecionado de hidrogênio ou um grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído.

[0053] Além dos substituintes definidos acima e aqui, substituintes opcionais no nitrogênio de um anel heterocíclico não aromático também incluem e são geralmente selecionados de $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, ou $-N(R^+)S(O)_2R^+$; em que cada R^+ é definido acima. Um átomo de nitrogênio do anel de um anel heterocíclico heteroarila ou não aromático também pode ser oxidado para formar a entidade química N-hidróxi ou N-óxido correspondente. Um exemplo não limitante desse heteroaril tendo um átomo de nitrogênio do anel oxidado é N-oxidopiridila.

[0054] Como detalhado acima, em algumas modalidades, duas ocorrências independentes de R^+ (ou qualquer outra variável similarmente definida na especificação e reivindicações aqui), são tomadas em conjunto com seus átomos intermediários para formar um anel monocíclico ou bicíclico selecionado a partir de cicloalifático de 3-13 membros, heterociclila de 3-12-membros tendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, arila de 6-10 membros, ou heteroarila de 5-10 membros tendo de 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0055] Anéis exemplares que são formados quando duas ocorrências independentes de R^+ (ou qualquer outra variável definida similarmente na especificação e reivindicações em anexo), são tomadas em conjunto com os seus átomos intermediários incluem, entre outras, os seguintes: a) duas ocorrências independentes de R^+ (ou qualquer outra variável definida similarmente na especificação ou reivindicações em anexo) que estão ligadas ao mesmo átomo e são tomadas em conjunto com o átomo para formar um anel, por exemplo, $N(R^+)_2$, em que ambas as ocorrências de R^+ são tomadas em conjunto com o átomo de nitrogênio para formar um grupo piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, ou morfolin-4-ila; e b) duas ocorrências independentes de R^+ (ou qualquer outra variável definida similarmente na especificação ou reivindicações aqui), que são ligadas aos diferentes átomos e são tomadas em conjunto com ambos os átomos para formar um anel, por exemplo, onde um

grupo fenila é substituído com duas ocorrências de OR^+ , estas duas ocorrências de R^+ são tomadas em conjunto com os átomos de oxigênio aos quais estão ligados para formar um anel contendo

oxigênio de 6 membros fundido: . Será apreciado que uma variedade de outros anéis (por exemplo, anéis spiro e com ponte) pode ser formada quando duas ocorrências independentes de R^+ (ou qualquer outra variável similarmente definida na especificação e reivindicações aqui) são tomadas em conjunto com seus átomos intermediários e que os exemplos acima não pretendem ser limitantes.

[0056] Salvo indicação contrária, as estruturas aqui representadas pretendem também incluir todas as formas isoméricas da estrutura (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais)); por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla (Z) e (E), e isômeros

conformacionais (Z) e (E) Portanto, isômeros estereoquímicos únicos bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) das entidades químicas presentes estão no escopo da divulgação. Salvo indicação contrária, todas as formas tautoméricas das entidades químicas aqui divulgadas estão dentro do escopo da presente divulgação. Além disso, salvo indicação contrária, as estruturas mostradas aqui também devem incluir entidades químicas que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, entidades químicas tendo as estruturas presentes onde há uma substituição de hidrogênio por deutério ou trítio, ou uma substituição de um carbono por um carbono enriquecido ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo dessa divulgação. Essas entidades químicas são úteis, como um exemplo não limitante, como ferramentas analíticas ou sondas em ensaios biológicos.

[0057] Deve ser entendido que, quando uma entidade química divulgada tem pelo menos um centro quiral, a presente divulgação inclui um enantiômero de inibidor livre do isômero ótico correspondente, mistura racêmica do inibidor e misturas enriquecidas em um enantiômero em relação ao seu correspondente isômero ótico. Quando uma mistura é enriquecida em um enantiômero em relação aos seus isômeros óticos, a mistura contém, por exemplo, um excesso enantiomérico de pelo menos 50%, 75%, 90%, 95% 99% ou 99,5%.

[0058] Os enantiômeros da presente divulgação podem ser resolvidos por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica, por exemplo, por formação de sais diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; formação de derivados diastereoisoméricos ou complexos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia líquida ou gás-líquido; reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico para o enantiômero, por exemplo, esterificação enzimática; ou cromatografia

líquida ou gás-líquido em um ambiente quiral, por exemplo, em um suporte quiral, por exemplo, sílica com um ligante quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Quando o enantiômero desejado é convertido em outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, uma etapa posterior é necessária para liberar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, enantiômeros específicos podem ser sintetizados por síntese assimétrica utilizando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente ativos, ou convertendo um enantiômero no outro por transformação assimétrica.

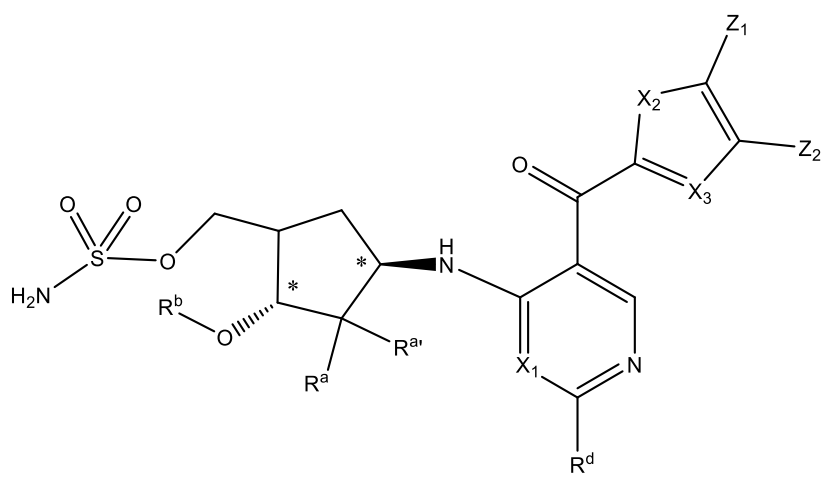
[0059] Quando uma entidade química divulgada tem pelo menos dois centros quirais, a presente divulgação inclui um diastereoisômero livre de outros diastereoisômeros, um par de diastereoisômeros livre de outros pares diastereoisoméricos, misturas de diastereoisômeros, misturas de pares diastereoisoméricos, misturas de diastereoisômeros em que um diastereoisômero é enriquecido em relação a outros diastereoisômeros e misturas de pares diastereoisoméricos nas quais um par diastereoisomérico é enriquecido em relação aos outros pares diastereoisoméricos. Quando uma mistura é enriquecida em um diastereoisômero ou par diastereoisomérico em relação a outros diastereoisômeros ou pares diastereoisoméricos, a mistura é enriquecida com o diastereoisômero ou pares diastereoisoméricos mostrados ou referenciados em relação a outros diastereoisômeros ou pares diastereoisoméricos para a entidade química, por exemplo, por um excesso molar de pelo menos 50%, 75%, 90%, 95%, 99% ou 99,5%.

[0060] Os pares de diastereoisoméricos podem ser separados por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica, por exemplo, cromatografia ou cristalização e os enantiômeros individuais dentro de cada par podem ser separados como descrito acima. Procedimentos específicos para separar cromatograficamente pares diastereoisoméricos

de precursores utilizados na preparação de entidades químicas divulgadas aqui são fornecidos nos exemplos aqui.

[0061] Para evitar dúvidas, para as entidades químicas aqui descritas, em que a entidade química é um diastereoisômero único e a configuração absoluta dos centros quirais é conhecida, o nome da entidade química reflete a configuração atribuída em cada centro estereoquímico; por exemplo, entidade exemplo química **I-43**: sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil]metila. Onde a entidade química é um diastereoisômero único e a configuração absoluta é conhecida em alguns dos centros quirais, mas é desconhecida em um centro quiral, o nome reflete as duas possibilidades separadas por um "ou"; por exemplo, entidade química **I-1a**: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila. Onde a entidade química é uma mistura de dois ou mais diastereoisômeros, o nome reflete as duas ou mais possibilidades usando "e" entre os nomes dos diastereoisômeros individuais que constituem a mistura; por exemplo, a entidade química **I-1**: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila.

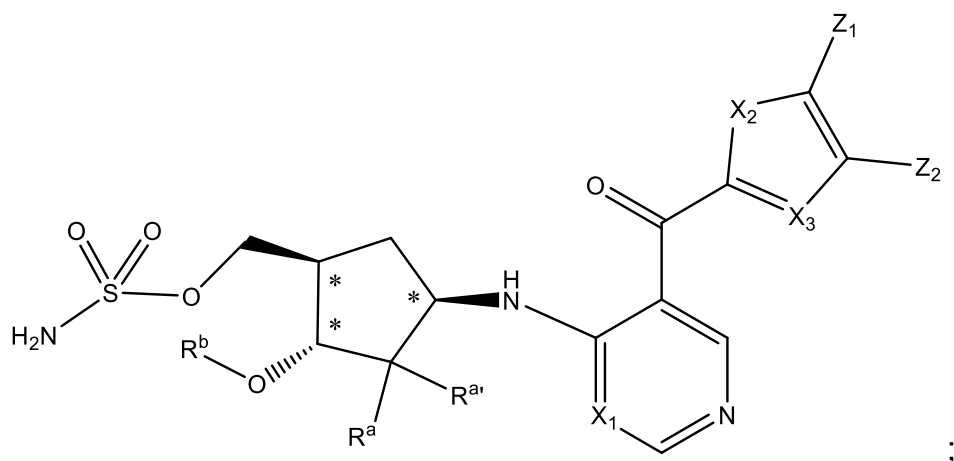
[0062] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (**I**) é representada pela fórmula (**I-a**):

**(I-a)**

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

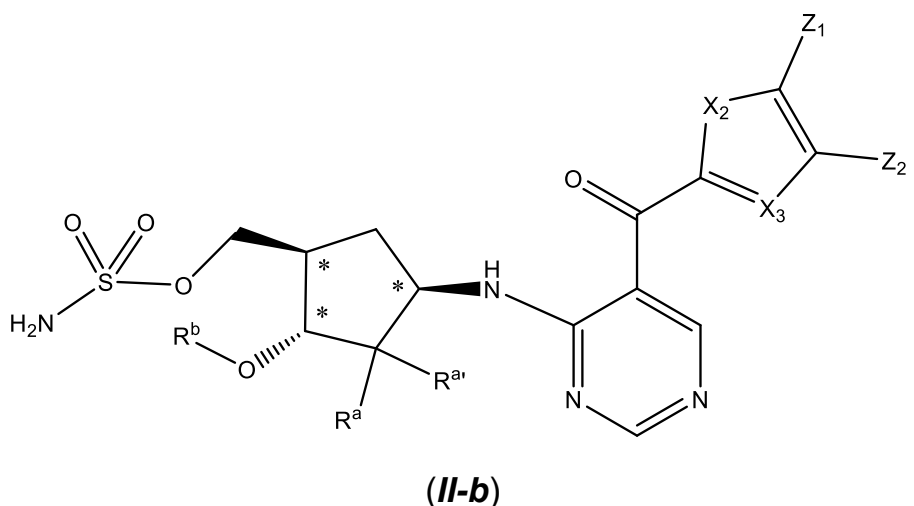
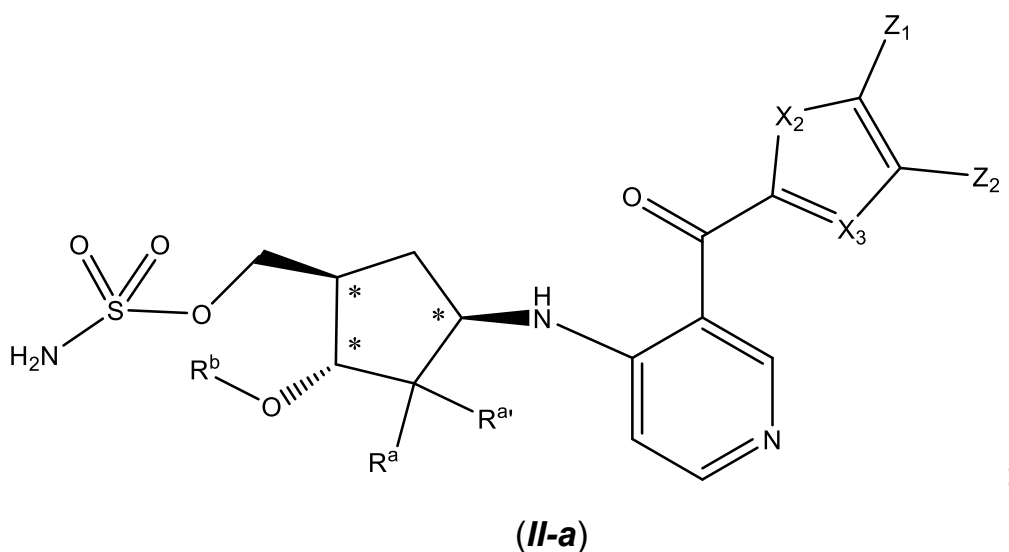
em que R^a , $R^{a'}$, R^b , X_1 , X_2 , X_3 , R^d , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0063] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (II):

**(II)**

em que R^a , $R^{a'}$, R^b , X_1 , X_2 , X_3 , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

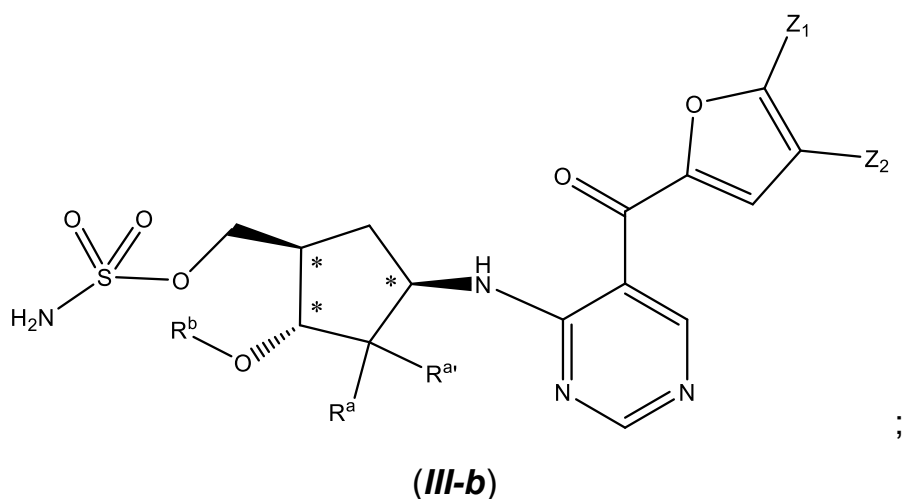
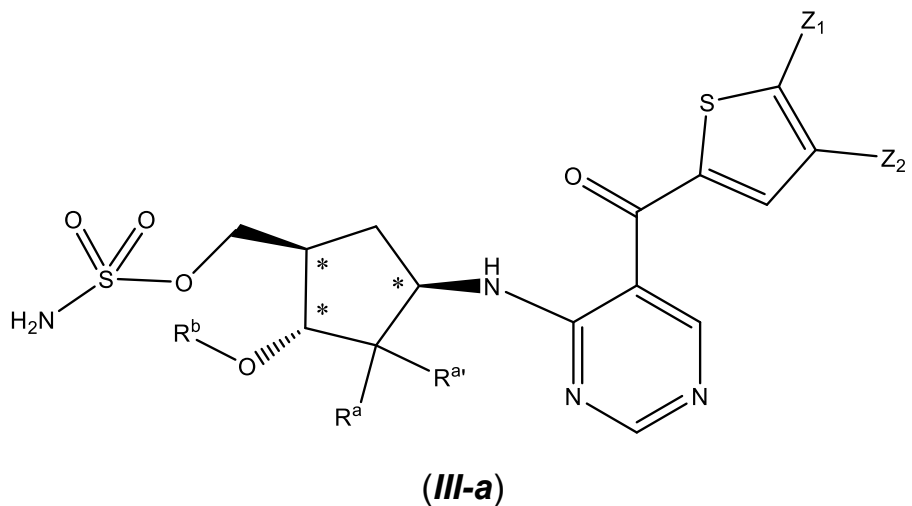
[0064] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (II-a) ou (II-b):



ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que R^a , $R^{a'}$, R^b , X_2 , X_3 , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (II-a) em que R^a , $R^{a'}$, R^b , X_2 , X_3 , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (II-b) em que R^a , $R^{a'}$, R^b , X_2 , X_3 , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0065] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (III-a) ou (III-b):

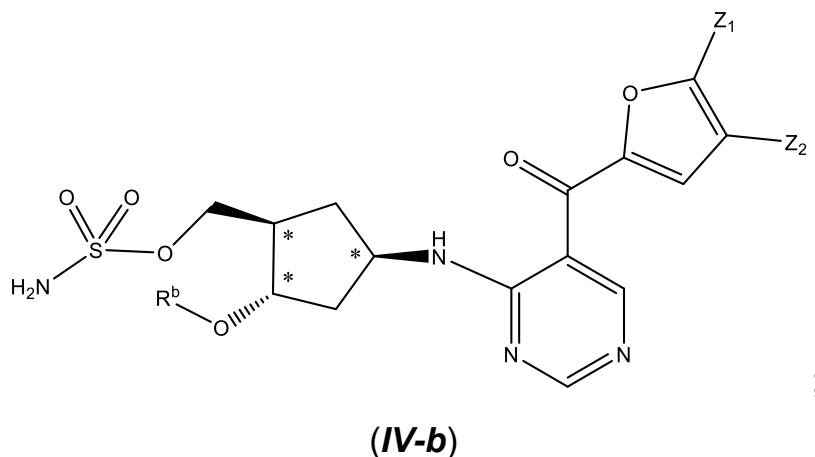
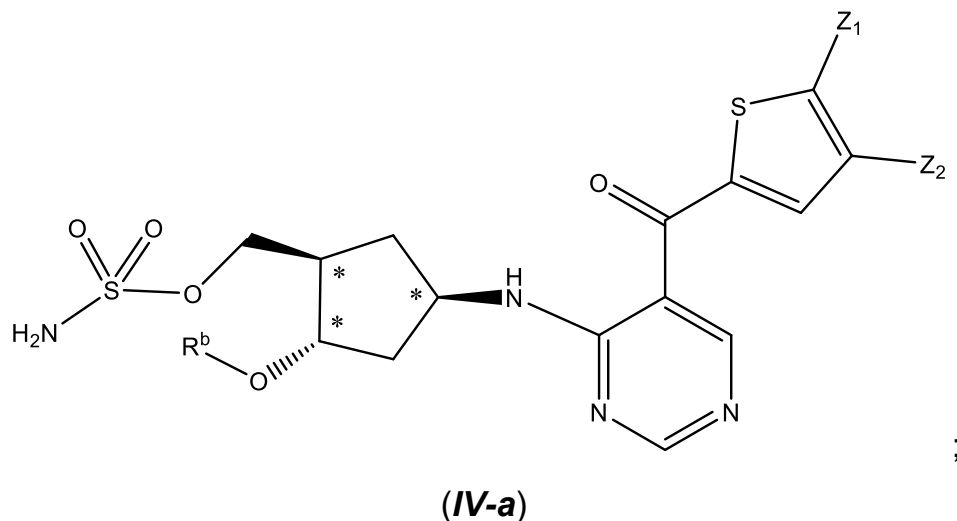


ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que R^a, R^{a'}, R^b, Z₁, e Z₂ têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (III-a) em que R^a, R^{a'}, R^b, Z₁, e Z₂ têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (III-b) em que R^a, R^{a'}, R^b, Z₁, e Z₂ têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam

estereoquímica absoluta.

[0066] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (IV-a) ou (IV-b):

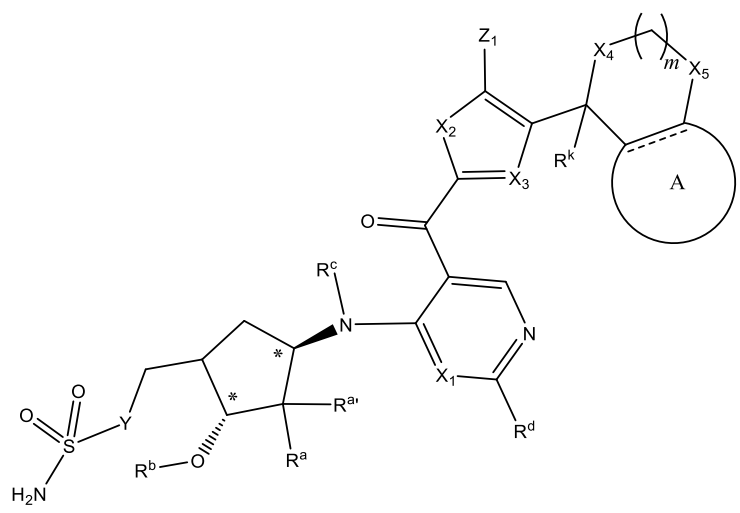


ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que R^b , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (IV-a) em que R^b , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (IV-b) em que R^b , Z_1 , e Z_2 têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em

posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0067] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (V):

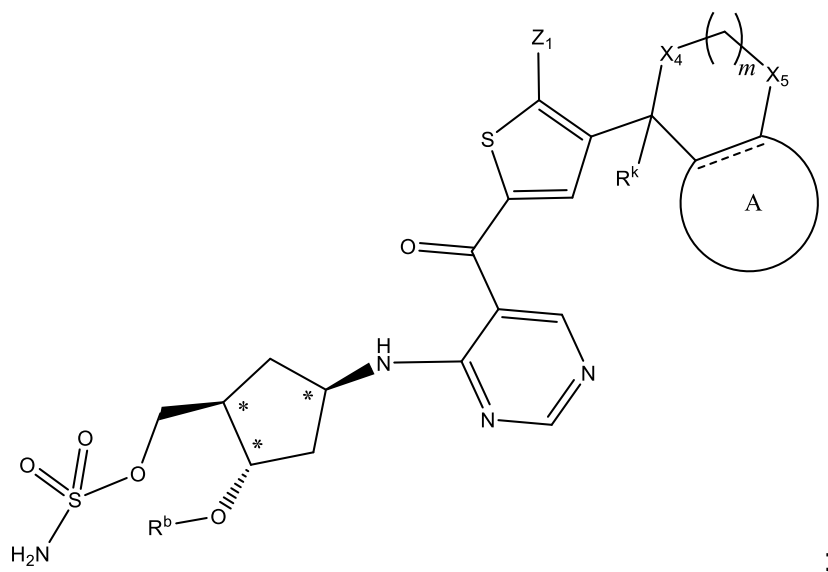


(V)

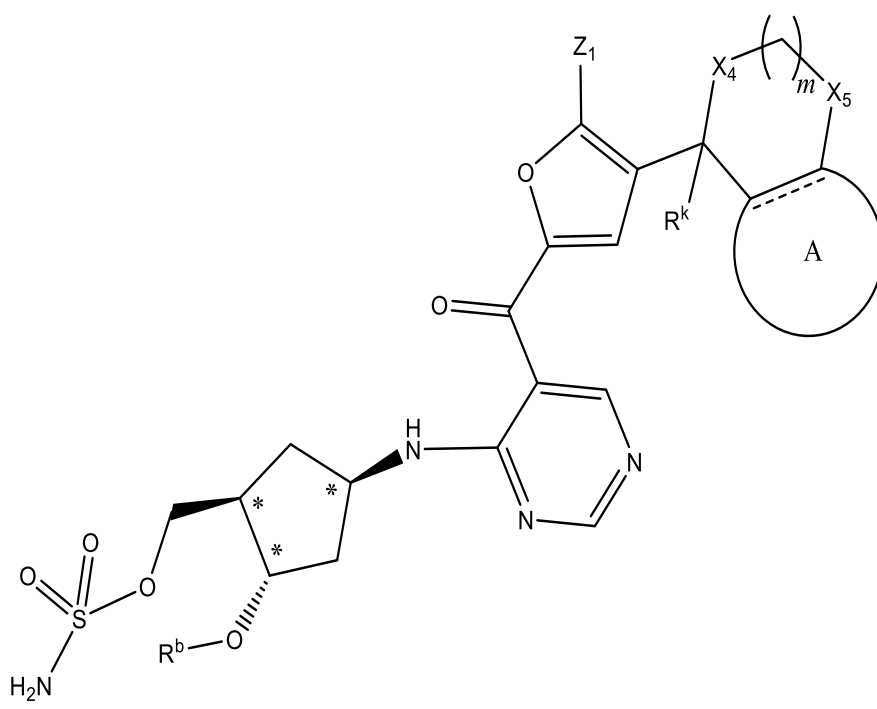
ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que linhas tracejadas indicam ligações simples ou duplas e Y, R^a, R^{a'}, R^b, R^c, X₁, X₂, X₃, R^d, Z₁, R^k, X₄, X₅, m, e Anel A tem os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0068] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (V-a) ou (V-b):



(V-a)

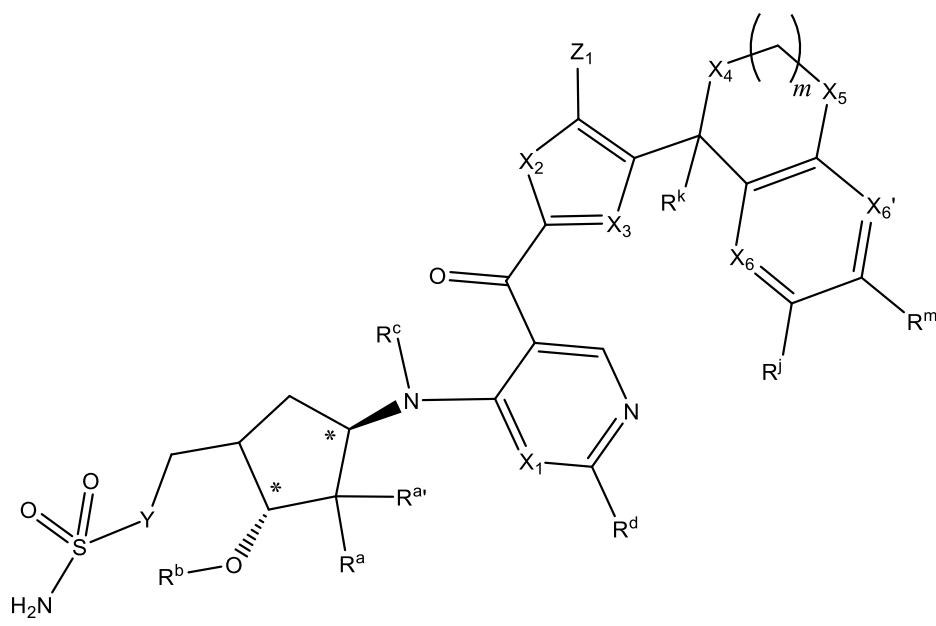


(V-b)

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que linhas tracejadas indicam ligações simples ou duplas e R^b, Z₁, R^k, X₄, X₅, *m*, e Anel A tem os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (V-a) em que R^b, Z₁, R^k, X₄, X₅, *m*, e Anel A tem os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (V-b) em que R^b, Z₁, R^k, X₄, X₅, *m*, e Anel A tem os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0069] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VI):

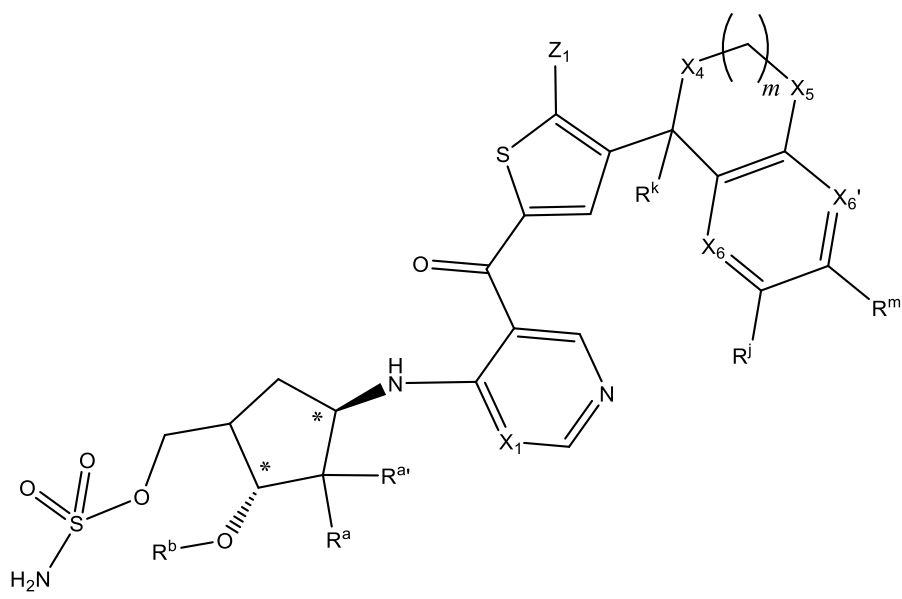


(VI)

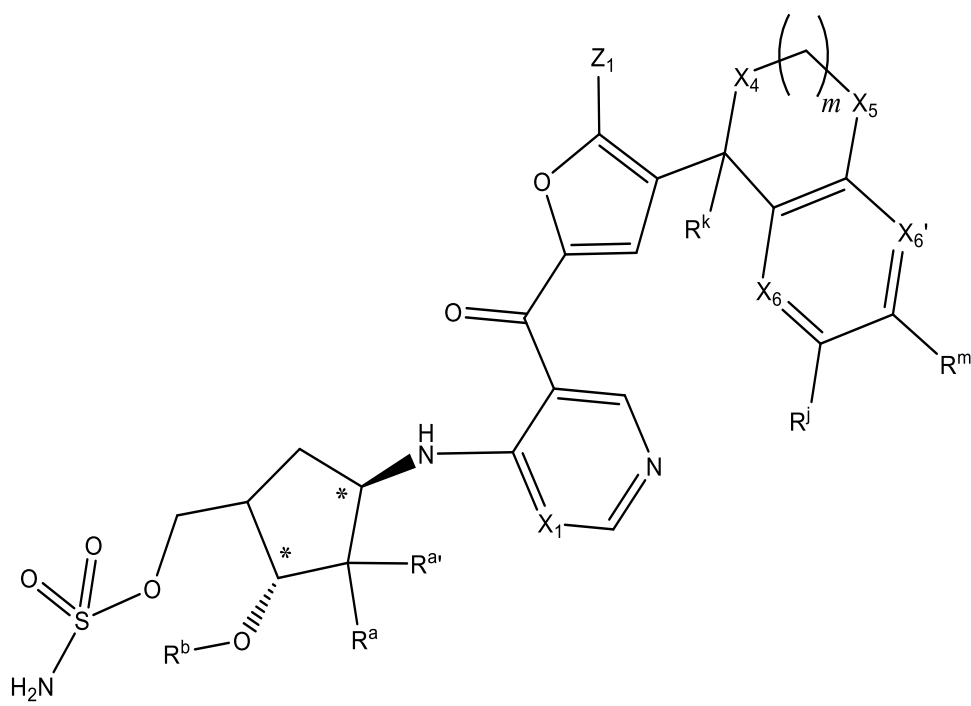
ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma;

em que Y, R^a, R^{a'}, R^b, R^c, X₁, X₂, X₃, R^d, Z₁, R^k, X₄, X₅, *m*, X₆, X_{6'}, R^j, e R^m têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0070] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VI-a) ou (VI-b):



(VI-a)

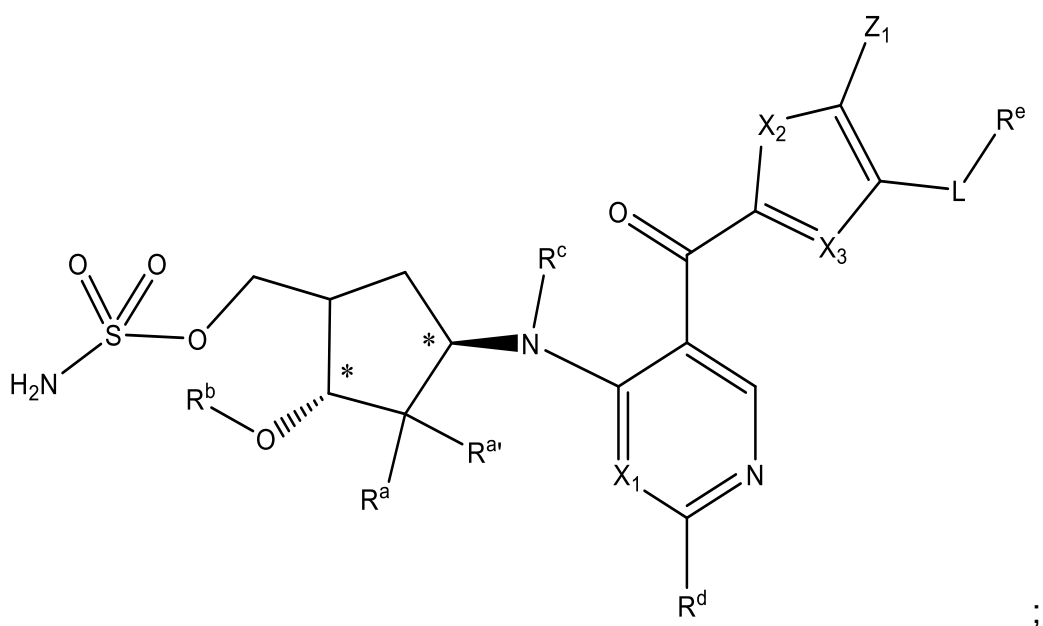


(VI-b)

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que R^a, R^{a'}, R^b, X₁, Z₁, R^k, X₄, X₅, *m*, X₆, X₆', R^j, e R^m têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VI-a) em que R^a, R^{a'}, R^b, X₁, Z₁, R^k, X₄, X₅, *m*, X₆, X₆', R^j, e R^m têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VI-b) em que R^a, R^{a'}, R^b, X₁, Z₁, R^k, X₄, X₅, *m*, X₆, X₆', R^j, e R^m têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

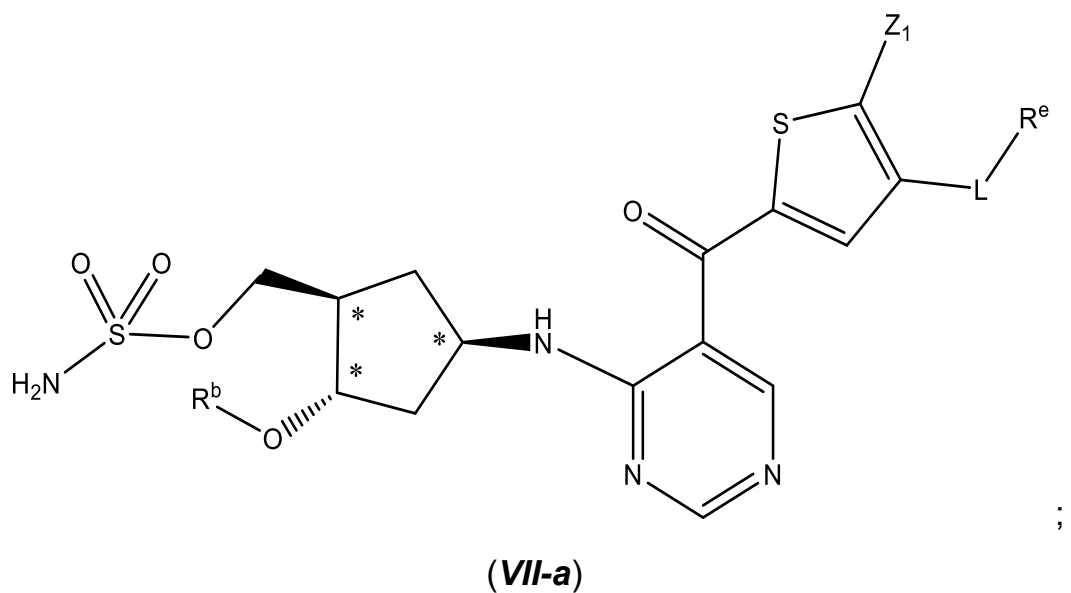
[0071] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VII):



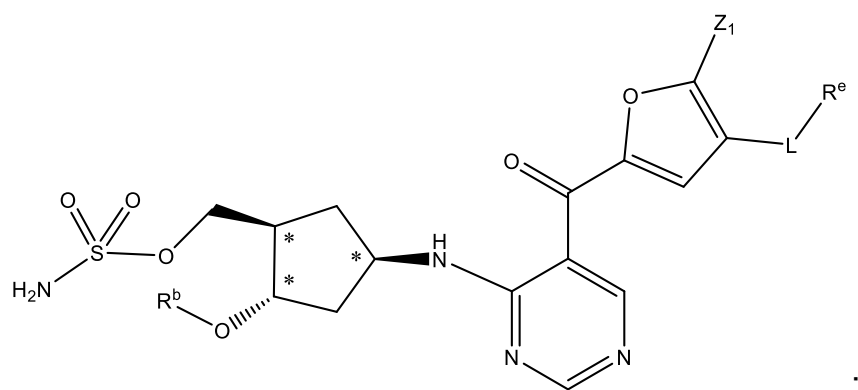
(VII)

em que R^a , $\text{R}^{a'}$, R^b , R^c , X_1 , R^d , Z_1 , X_2 , X_3 , L , e R^e têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0072] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VII-a) ou (VII-b):



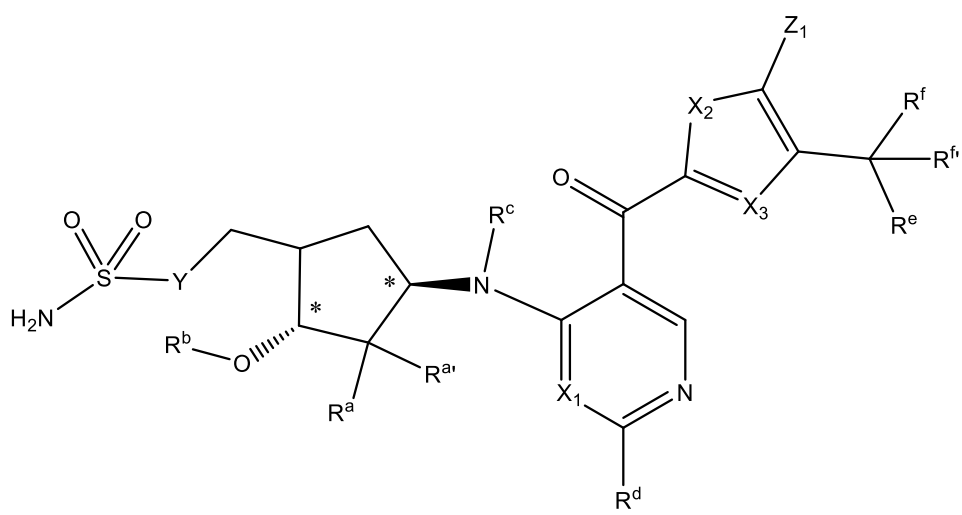
(VII-a)



(VII-b)

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;
 em que R^b , Z_1 , L , e R^e têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VII-a) em que R^b , Z_1 , L , e R^e têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VII-b) em que R^b , Z_1 , L , e R^e têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0073] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (VIII):

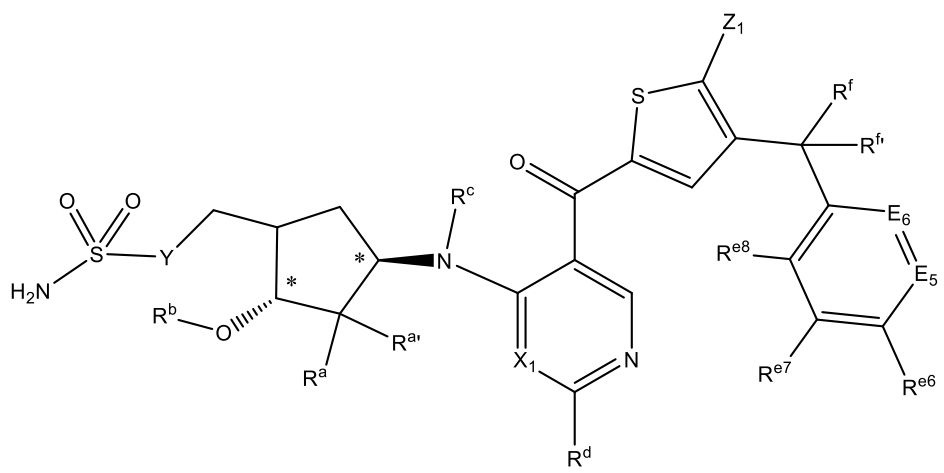
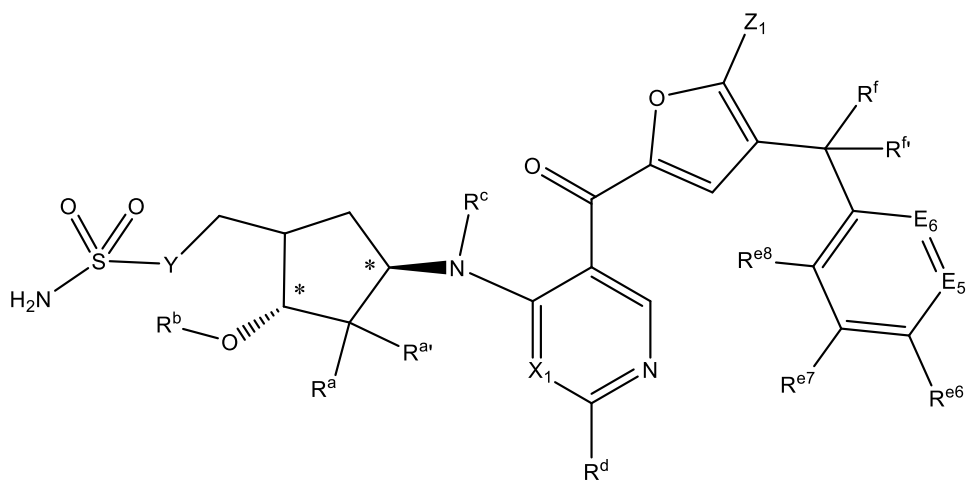


;

(VIII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;
em que Y, R^a, R^{a'}, R^b, R^c, X₁, X₂, X₃, R^d, Z₁, R^f, R^{f'}, e R^e têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

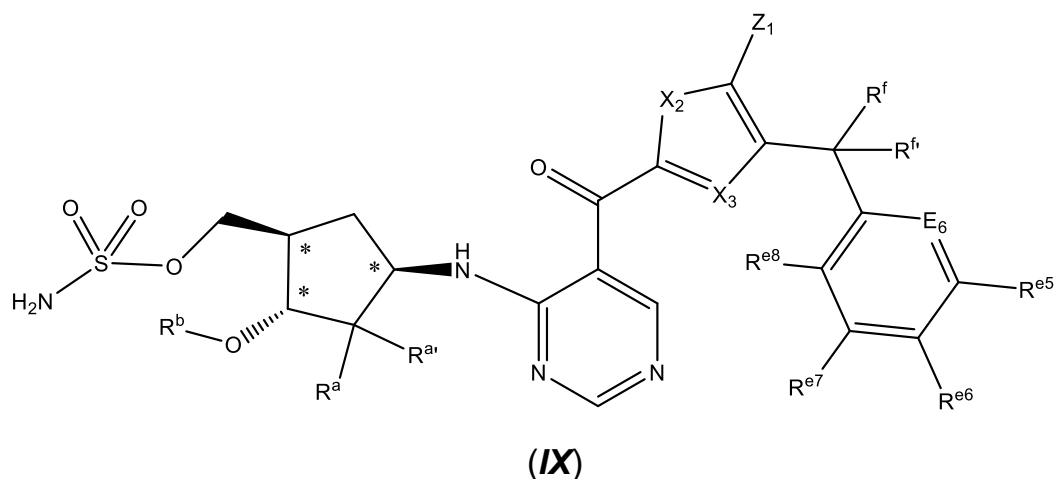
[0074] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula **(I)** é representada pela fórmula **(VIII-a)** ou **(VIII-b)**:

**(VIII-a)****(VIII-b)**

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;
em que Y, R^a, R^{a'}, R^b, X₁, R^c, R^d, Z₁, R^f, R^{f'}, E₅, E₆, R^{e6}, R^{e7}, e R^{e8} têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula **(I)** é

representada pela fórmula (**VIII-a**) em que Y, R^a, R^{a'}, R^b, X₁, R^c, R^d, Z₁, R^f, R^{f'}, E₅, E₆, R^{e6}, R^{e7}, e R^{e8} têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (**I**) é representada pela fórmula (**VIII-b**) em que Y, R^a, R^{a'}, R^b, X₁, R^c, R^d, Z₁, R^f, R^{f'}, E₅, E₆, R^{e6}, R^{e7}, e R^{e8} têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

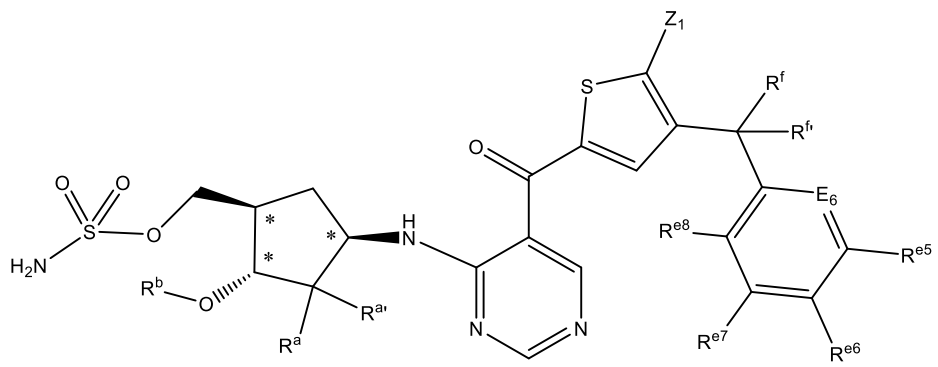
[0075] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (**I**) é representada pela fórmula (**IX**):



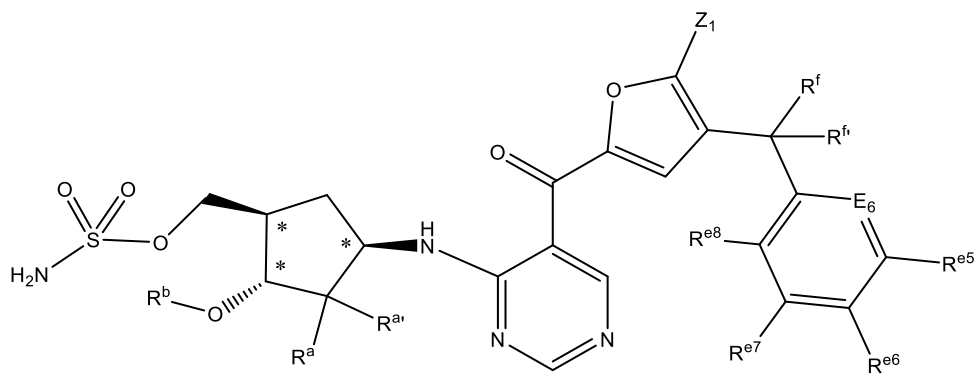
ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que R^a, R^{a'}, R^b, X₂, X₃, Z₁, R^f, R^{f'}, R^{e5}, E₆, R^{e6}, R^{e7}, e R^{e8} têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0076] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (**I**) é representada pela fórmula (**IX-a**) ou (**IX-b**):



(IX-a)



(IX-b)

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;
 em que R^a, R^{a'}, R^b, Z₁, R^f, R^{f'}, R^{e5}, E₆, R^{e6}, R^{e7}, e R^{e8} têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (IX-a) em que R^a, R^{a'}, R^b, Z₁, R^f, R^{f'}, R^{e5}, E₆, R^{e6}, R^{e7}, e R^{e8} têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta. Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (IX-b) em que R^a, R^{a'}, R^b, Z₁, R^f, R^{f'}, R^{e5}, E₆, R^{e6}, R^{e7}, e R^{e8} têm os valores descritos aqui e configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

[0077] Os valores seguintes são descritos para qualquer uma das fórmulas (I), (I-a), (II), (II-a), (II-b), (III-a), (III-b), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), (V-b), (VI), (VI-a), (VI-b), (VII), (VII-a), (VII-b), (VIII), (VIII-a), (VIII-b), (IX), (IX-a), ou (IX-b).

[0078] Em algumas modalidades, Y é -O-, -CH₂-, ou -N(H)-. Em algumas modalidades, Y é -O-. Em algumas modalidades, Y é -CH₂-. Em algumas modalidades, Y é -N(H)-.

[0079] Em algumas modalidades, R^a é hidrogênio, flúor, -NH₂, ou -OH. Em algumas modalidades, R^a é hidrogênio, flúor ou -OH. Em

algumas modalidades, R^a é hidrogênio ou -OH. Em algumas modalidades, R^a é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^a é -OH.

[0080] Em algumas modalidades, $R^{a'}$ é hidrogênio ou flúor; contanto que quando R^a é $-NH_2$ ou -OH, $R^{a'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, $R^{a'}$ é hidrogênio.

[0081] Em algumas modalidades, R^a é hidrogênio e $R^{a'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^a é flúor e $R^{a'}$ é flúor. Em algumas modalidades, R^a é $-NH_2$ e $R^{a'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^a é hidrogênio e $R^{a'}$ é flúor. Em algumas modalidades, R^a é -OH e $R^{a'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^a é flúor ou hidrogênio e $R^{a'}$ é flúor.

[0082] Em algumas modalidades, R^c é hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^c é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^c é hidrogênio.

[0083] Em algumas modalidades, R^d é hidrogênio, halogênio, $-CF_3$, ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^d é hidrogênio, flúor, cloro, ou metila. Em algumas modalidades, R^d é hidrogênio.

[0084] Em algumas modalidades, X_1 é C(H), C(F) ou N. Em algumas modalidades, X_1 é C(H) ou N. Em algumas modalidades, X_1 é C(H). Em algumas modalidades, X_1 é N.

[0085] Em algumas modalidades, X_2 é S ou O. Em algumas modalidades, X_2 é S. Em algumas modalidades, X_2 é O.

[0086] Em algumas modalidades, X_3 é $C(R^{x3})$ ou N, em que R^{x3} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_3 é $C(R^{x3})$, em que R^{x3} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_3 é N. Em algumas modalidades, X_3 é C(H).

[0087] Em algumas modalidades, R^{x3} é hidrogênio, metila, ou halogênio. Em algumas modalidades, R^{x3} é hidrogênio, metila, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^{x3} é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^{x3} é hidrogênio.

[0088] Em algumas modalidades, Z_1 é hidrogênio, halogênio, ciano, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, ou $-S(O)_2-R^{z3}$, em que R^{z3} tem os valores descritos aqui, e em que Z_1 não é hidrogênio, halogênio, metila, ou ciano se Z_2 é hidrogênio ou metila.

[0089] Em algumas modalidades, Z_1 é hidrogênio; halogênio; ciano; fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados; cicloalifático ou heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente fundido para uma arila de 6 membros, em que o cicloalifático ou heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente fundido para uma arila de 6 membros é opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados; C_{1-4} fluoroalifático; ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, C_{1-4} alcóxi, fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados, cicloalifático de 5 ou 6 membros, heterociclila de 5 ou 6 membros, ou $-N(R^{z5})_2$; em que cada R^{z5} independentemente tem os valores descritos aqui; e em que Z_1 não é hidrogênio, halogênio, metila, ou ciano se Z_2 é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, Z_1 é fenila, halofenila, ou cicloalifático ou heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente fundido para uma arila de 6 membros, em que o cicloalifático ou heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente fundido para uma arila de 6 membros é opcionalmente substituído com um ou mais halogênios. Em algumas modalidades, Z_1 é um grupo C_{1-4} alifático (i) substituído com um ou mais fenila, halofenila, cicloalifático ou heterociclila de 5 ou 6 membros, e (ii) opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, $-OC_{1-4}$ alifático, halogênio, C_{1-4} alifático, acetila, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, ciano, $-N(R^{z5})_2$, $-CH_2NH_2$, $-CO_2H$, ou $-CF_3$, em que cada R^{z5} independentemente tem os valores descritos aqui.

[0090] Em algumas modalidades, Z_1 é hidrogênio; halogênio;

ciano; ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, C_{1-4} alcóxi, $-N(R^{Z5})_2$, ou fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados em que cada R^{Z5} independentemente tem os valores descritos aqui; em que Z_1 não é hidrogênio, halogênio, metila, ou ciano se Z_2 é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, Z_1 é hidrogênio, cloro, ou metila, e Z_2 não é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, Z_1 é hidrogênio, e Z_2 não é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, Z_1 é cloro, e Z_2 não é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, Z_1 é metila, e Z_2 não é hidrogênio ou metila.

[0091] Em algumas modalidades, R^{Z3} é um fenil opcionalmente substituído, um cicloalifático de 5 a 7 membros opcionalmente substituído, um heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente substituído, ou um C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^{Z3} é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclila de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, todos os quais são opcionalmente substituídos com n ocorrências de R^2 , em que n e R^2 têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{Z3} é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclila de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais independentemente selecionados R^{Z4} , em que cada R^{Z4} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{Z3} é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclila de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, todos os quais são opcionalmente substituídos com um a três independentemente selecionados R^{Z4} , em que cada R^{Z4} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{Z3} é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclila de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, qualquer um dos quais pode ser substituído com um a dois independentemente selecionados R^{Z4} , em que cada R^{Z4}

independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{z3} é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclila de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, qualquer um dos quais pode ser substituído com um R^{z4} , em que R^{z4} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{z3} é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, qualquer um dos quais pode ser substituído com de um a três R^{z4} , em que cada R^{z4} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{z3} é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, qualquer um dos quais pode ser substituído com um R^{z4} , em que R^{z4} tem os valores descritos aqui.

[0092] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{z4} é independentemente hidroxila, halogênio, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, cicloalifático ou heterociclila de 5 ou 6 membros, ou um fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados, em que cada R^{z5} independentemente tem os valores descritos aqui e R^{z6} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{z4} é independentemente halogênio, ciano, C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{z4} é independentemente cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etino, ciclopropila, ou fenila. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{z4} é independentemente cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, difluorometóxi, trifluorometóxi, etino, ciclopropila, ou fenila. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{z4} é independentemente cloro, bromo, flúor, metila, etila, ou trifluorometila. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{z4} é independentemente cloro, bromo, iodo, ou metila.

[0093] Em algumas modalidades, cada R^{z5} é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, cada R^{z5} é independentemente hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^{z5} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{z5} é metila. Em algumas modalidades, cada R^{z5} é independentemente metila ou etila.

[0094] Em algumas modalidades, R^{z6} é C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^{z6} é metila. Em algumas modalidades, R^{z6} é metila ou etila.

[0095] Em algumas modalidades, (a) Z_2 é um sistema de anel tendo um heterociclila de 5 a 7 membros opcionalmente substituído com 1-2 heteroátomos ou um cicloalifático de 5 a 7 membros opcionalmente substituído fundido a

(i) uma heteroarila de 5 membros opcionalmente substituído ou uma arila ou heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído para formar um grupo bicíclico; ou

(ii) uma heteroarila de 9 membros opcionalmente substituído ou uma arila ou heteroarila de 10 membros opcionalmente substituído para formar um grupo tricíclico;

OU (b) Z_2 é $L-R^e$ em que L e R^e têm os valores descritos aqui;

OU (c) Z_2 é hidrogênio.

[0096] Em algumas modalidades, (a) Z_2 é um sistema de anel tendo um heterociclila de 5 a 7 membros com 1-2 heteroátomos ou um cicloalifático de 5 a 7 membros fundido para

(i) uma heteroarila de 5 membros ou uma arila ou heteroarila de 6 membros para formar um grupo bicíclico; ou

(ii) uma heteroarila de 9 membros ou uma arila ou heteroarila de 10 membros para formar um grupo tricíclico;

em que o sistema de Anel é opcionalmente substituído por n ocorrências de R^2 , em que n e R^2 têm os valores descritos aqui;

ou(b) Z_2 é $L-R^e$ em que L é $-L_1-$, $-V_1-L_2-$, ou $-L_1-V_1-L_2-$;

R^e é éter:

(i) hidrogênio, hidroxila, halogênio, -CF₃, ou C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, halogênio, ou C₁₋₄ alifático,

contanto que R^e não é hidrogênio se R^f e R^{f'} estão presentes e formam um anel;

ou (ii) um anel escolhido de cicloalifático de 3 a 7 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo anel de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que o R^e Anel ou anéis são opcionalmente substituídos por n ocorrências de R², em que n e R² têm os valores descritos aqui;

L₁ é a cadeia C₁₋₃ alquilenos em que 1 ou 2 átomos de carbono saturados são opcionalmente substituídos por (R^f)(R^{f'}) e em que existem opcionalmente um ou dois graus de insaturação;

V₁ é -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- ou -N(R^g)-, em que R^g tem os valores descritos aqui;

L₂ é a cadeia C₀₋₂ alquilenos em que um átomo de carbono saturado é opcionalmente substituído por (R^f)(R^{f'});

em que R^f e R^{f'} têm os valores descritos aqui.

[0097] Em algumas modalidades, (a) Z₂ é um sistema de anel tendo um heterociclila de 5 a 7 membros com 1-2 heteroátomos ou um cicloalifático de 5 a 7 membros fundido para

(i) uma heteroarila de 5 membros ou uma arila ou heteroarila de 6 membros para formar um grupo bicíclico; ou

(ii) uma heteroarila de 9 membros ou uma arila ou heteroarila de 10 membros para formar um grupo tricíclico;

em que o sistema de Anel é opcionalmente substituído por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ fluoroalifático, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ fluoroalcóxi, -S-C₁₋₄ alifático, -S-C₁₋₄

fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e o sistema de Anel é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou heterociclo de 4 a 6 membros;

cada ocorrência de R^{z7} é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

cada ocorrência de R^{z8} é independentemente C_{1-4} alquila;

T_2 é uma cadeia C_1-C_2 alquilenos; e

R^{z9} é ciano, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, ou $-C(O)N(R^{z7})_2$;

OU

(b) Z_2 é $L-R^e$ em que:

(i) R^e é hidrogênio, hidroxila, halogênio, $-CF_3$, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, halogênio, ou C_{1-4} alifático,

contanto que R^e não é hidrogênio se R^f e R^f estão presentes e formam um anel;

ou (ii) R^e é um anel escolhido de arila de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo arila de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, R^e sendo opcionalmente substituído por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $S-C_{1-4}$ alifático, $S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um

cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e que é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou um heterociclo espirocíclico de 4 a 6 membros;

cada ocorrência de R^{z7} é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

cada ocorrência de R^{z8} é independentemente C_{1-4} alquila;

T_2 é uma cadeia C_1-C_2 alquilenos; e

R^{z9} é ciano, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, ou $-C(O)N(R^{z7})_2$.

[0098] Em algumas modalidades, (a) Z_2 é um sistema de anel tendo um heterociclila de 5 a 7 membros com 1-2 heteroátomos ou um cicloalifático de 5 a 7 membros fundido para

(i) uma heteroarila de 5 membros ou uma arila ou heteroarila de 6 membros para formar um grupo bicíclico; ou

(ii) uma heteroarila de 9 membros ou uma arila ou heteroarila de 10 membros para formar um grupo tricíclico;

em que o sistema de Anel é opcionalmente substituído por n ocorrências de R^2 , em que n e R^2 têm os valores descritos aqui.

[0099] Em algumas modalidades, Z_2 é um sistema de anel tendo um heterociclila de 5 a 7 membros com 1-2 heteroátomos ou um cicloalifático de 5 a 7 membros fundido para

(i) uma heteroarila de 5 membros ou uma arila ou heteroarila de 6 membros para formar um grupo bicíclico; ou

(ii) uma heteroarila de 9 membros ou uma arila ou heteroarila de 10 membros para formar um grupo tricíclico;

em que o sistema de Anel é opcionalmente substituído por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-S-C_{1-4}$ alifático, $-S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, -

$C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e o sistema de Anel é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou heterociclo de 4 a 6 membros;

em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e R^{z8} , T_2 , e R^{z9} têm os valores descritos aqui.

[00100] Em algumas modalidades, Z_2 é um sistema de anel tendo um heterociclila de 5 a 7 membros com 1-2 heteroátomos ou um cicloalifático de 5 a 7 membros fundido para uma heteroarila de 5 membros ou uma arila ou heteroarila de 6 membros para formar um grupo bicíclico; em que o sistema de Anel é opcionalmente substituído por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-S-C_{1-4}$ alifático, $-S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e o sistema de Anel é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou um heterociclo espirocíclico de 4 a 6 membros;

em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e R^{z8} , T_2 , R^{z9} têm os valores descritos aqui.

[00101] Em algumas modalidades, Z_2 é um heterociclila de 6 membros, o heterociclil contendo 1 átomo N ou O, fundido para um Anel arila ou heteroarila de 6 membros para formar um grupo bicíclico, em que o sistema de Anel é opcionalmente substituído por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-S-C_{1-4}$ alifático, $-S-C_{1-4}$

fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e o sistema de Anel é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou heterociclo de 4 a 6 membros; em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e R^{z8} , T_2 , e R^{z9} têm os valores descritos aqui.

[00102] Em algumas modalidades, R^{z7} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^{z7} é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^{z7} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{z7} é metila. Em algumas modalidades, R^{z7} é metila ou etila.

[00103] Em algumas modalidades, R^{z8} é C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^{z8} é metila. Em algumas modalidades, R^{z8} é metila ou etila.

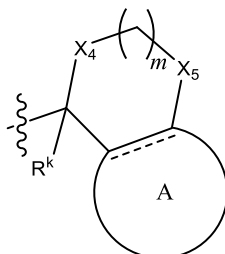
[00104] Em algumas modalidades, T_2 é uma cadeia C_{1-2} alquilenos opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, T_2 é uma cadeia C_1-C_2 alquilenos opcionalmente substituída por 0-3 ocorrências independentes de R^{t2} , em que R^{t2} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, T_2 é uma cadeia C_{1-2} alquilenos. Em algumas modalidades, T_2 é $-CH_2-CH_2-$. Em algumas modalidades, T_2 é $-C(CH_3)_2-$. Em algumas modalidades, T_2 é $-CH_2-$.

[00105] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{t2} é independentemente C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{t2} é independentemente metila ou etila. Em algumas modalidades, R^{t2} é metila.

[00106] Em algumas modalidades, R^{z9} é ciano, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, ou $-C(O)N(R^{z7})_2$, em que R^{z7} e R^{z8} têm os valores

descritos aqui.

[00107] Em algumas modalidades, Z_2 é



(a-i)

em que X_4 , X_5 , R^k , m , e Anel A têm os valores descritos aqui.

[00108] Em algumas modalidades, R^k é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^k é deutério. Em algumas modalidades, R^k é hidrogênio.

[00109] Em algumas modalidades, X_4 é S, O, ou $N(R^{n4})$, em que R^{n4} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_4 é O ou $N(R^{n4})$, em que R^{n4} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_4 é $N(R^{n4})$, em que R^{n4} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_4 é O ou $N(H)$. Em algumas modalidades, X_4 é O. Em algumas modalidades, X_4 é $N(H)$.

[00110] Em algumas modalidades, R^{n4} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^{n4} é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^{n4} é hidrogênio.

[00111] Em algumas modalidades, X_5 é O, $C(O)$, ou $C(R^{x5})(R^{x5'})$, em que R^{x5} e $R^{x5'}$ têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_5 é O. Em algumas modalidades, X_5 é $C(R^{x5})(R^{x5'})$. Em algumas modalidades, X_5 é CD_2 . Em algumas modalidades, X_5 é O, $C(O)$, ou $C(R^{x5})(R^{x5'})$, em que X_5 não é O se X_4 é $N(R^{n4})$ ou S. Em algumas modalidades, X_5 é CH_2 .

[00112] Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio, halogênio, hidroxila, ou C_{1-4} alquila, ou R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbociclo de 3-6 membros espirocíclico ou um heterociclo de 4-6 membros espirocíclico

compreendendo um heteroátomo escolhido de O, N, ou S. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio, flúor, hidroxila, ou C_{1-4} alquila, ou R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbociclo de 3-6 membros espirocíclico ou um heterociclo de 4-6 membros espirocíclico compreendendo um heteroátomo escolhido de O, N, ou S. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio, flúor, hidroxila, ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio, flúor, cloro, hidroxila, ou metila. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio.

[00113] Em algumas modalidades, $R^{x5'}$ é hidrogênio, halogênio ou C_{1-4} alquila, ou R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbociclo de 3-6 membros espirocíclico ou um heterociclo de 4-6 membros espirocíclico compreendendo um heteroátomo escolhido de O, N, ou S, em que $R^{x5'}$ não é halogênio se R^{x5} é hidroxila. Em algumas modalidades, $R^{x5'}$ é hidrogênio, flúor, ou C_{1-4} alquila, ou R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbociclo de 3-6 membros espirocíclico ou um heterociclo de 4-6 membros espirocíclico compreendendo um heteroátomo escolhido de O, N, ou S, em que $R^{x5'}$ não é halogênio se R^{x5} é hidroxila. Em algumas modalidades, $R^{x5'}$ é hidrogênio, flúor, ou C_{1-4} alquila, em que $R^{x5'}$ não é flúor se R^{x5} é hidroxila. Em algumas modalidades, $R^{x5'}$ é hidrogênio, flúor, cloro, ou metila, em que $R^{x5'}$ não é flúor se R^{x5} é hidroxila. Em algumas modalidades, $R^{x5'}$ é hidrogênio.

[00114] Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio, halogênio, hidroxila, ou C_{1-4} alquila e $R^{x5'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio, flúor, cloro, hidroxila, ou metila e $R^{x5'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio ou metila e $R^{x5'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{x5} é hidrogênio e $R^{x5'}$ é

hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{x5} é flúor e $R^{x5'}$ é flúor. Em algumas modalidades, R^{x5} é metila e $R^{x5'}$ é metila. Em algumas modalidades, R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um carbociclo de 3-6 membros espirocíclico ou um heterociclo de 4-6 membros espirocíclico compreendendo um heteroátomo escolhido de O, N, ou S. Em algumas modalidades, R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbociclo de 3-6 membros espirocíclico. Em algumas modalidades, R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel ciclopropila. Em algumas modalidades, R^{x5} e $R^{x5'}$ são independentemente hidrogênio ou flúor; ou, em conjunto com o carbono ao qual estão ligados, formam um anel ciclopropila.

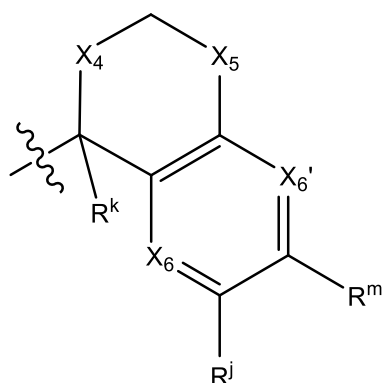
[00115] Em algumas modalidades, Anel A é uma heteroarila de 5 membros fundido ou arila ou heteroarila de 6 membros, e é opcionalmente substituído com 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-S-C_{1-4}$ alifático, $-S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que R^{z7} , R^{z8} , T_2 , e R^{z9} têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Anel A é uma arila ou heteroarila de 6 membros fundido tendo um heteroátomo e é opcionalmente substituído com 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-S-C_{1-4}$ alifático, $-S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6

membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que R^{z7} , R^{z8} , T_2 , e R^{z9} têm os valores descritos aqui.

[00116] Em algumas modalidades, Anel A é uma heteroarila de 5 membros fundido ou arila ou heteroarila de 6 membros, e é opcionalmente substituído com 1-3 ocorrências independentes de cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, ciano, etino, ciclopropila, ou fenila. Em algumas modalidades, Anel A é uma arila ou heteroarila de 6 membros fundido, e é opcionalmente substituído com 1-3 ocorrências independentes de cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, ciano, etino, ciclopropila, ou fenila.

[00117] Em algumas modalidades, Anel A é uma fenila ou piridila fundida, e é opcionalmente substituído com 1-3 ocorrências independentes de cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, ciano, etino, ciclopropila, ou fenila. Em algumas modalidades, Anel A é uma arila ou heteroarila de 6 membros fundido, e é opcionalmente substituído com 1-3 ocorrências independentes de cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, ciano, dietilamino, etino, ciclopropila, ou fenila.

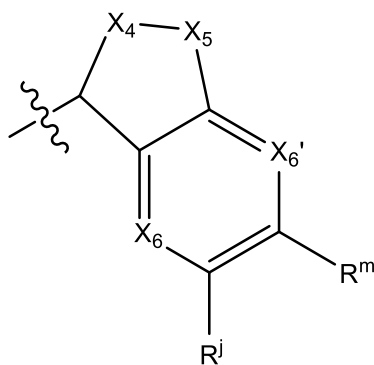
[00118] Em algumas modalidades, Z_2 é



(a-ii)

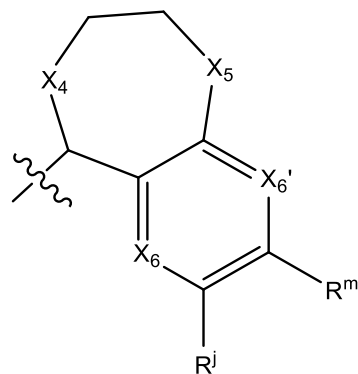
em que X_4 , X_5 , X_6 , X_6' , R^m , e R^j têm os valores descritos aqui.

[00119] Em algumas modalidades, Z_2 é



(a-iii)

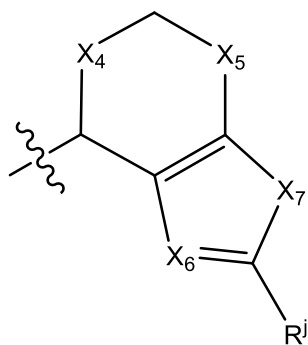
ou



(a-iv)

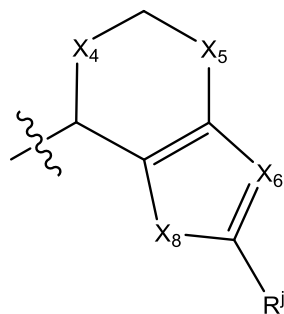
em que X_4 , X_5 , X_6 , X_6' , R^m , e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é (a-iii), em que X_4 , X_5 , X_6 , X_6' , R^m , e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é (a-iv), em que X_4 , X_5 , X_6 , X_6' , R^m , e R^j têm os valores descritos aqui.

[00120] Em algumas modalidades, Z_2 é



(a-v)

ou

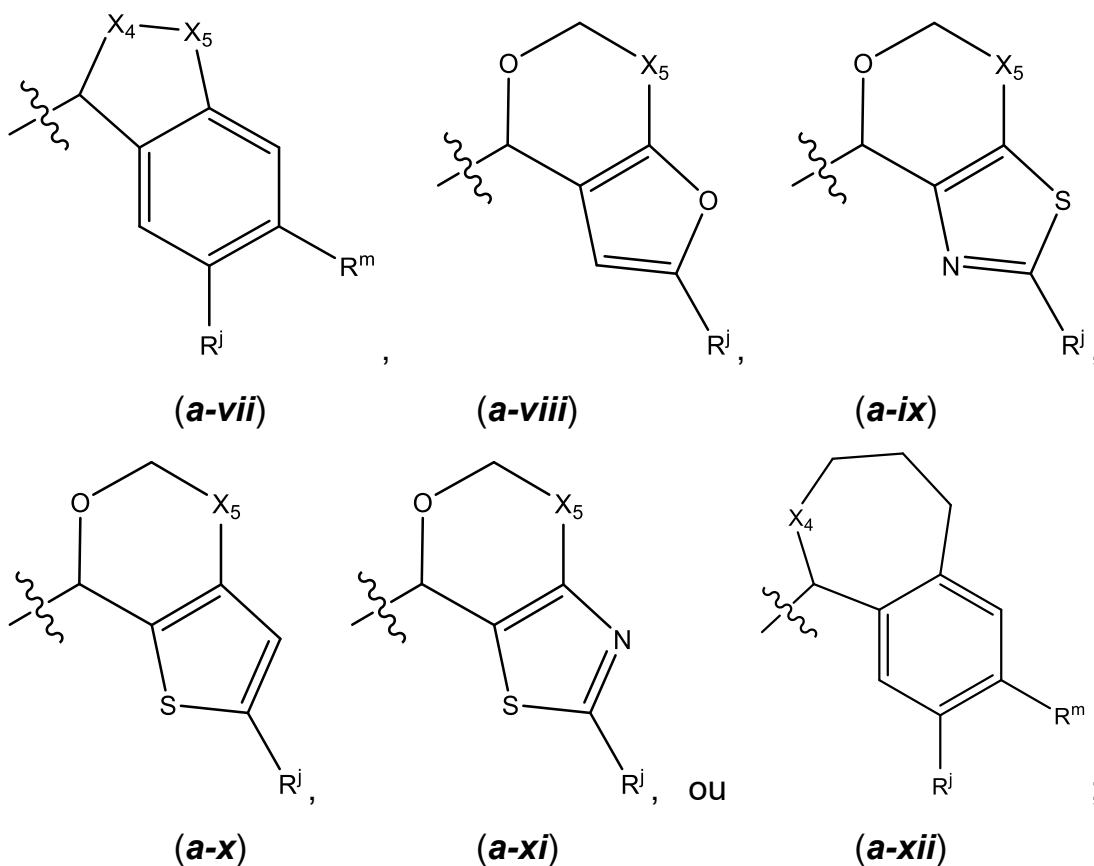


(a-vi)

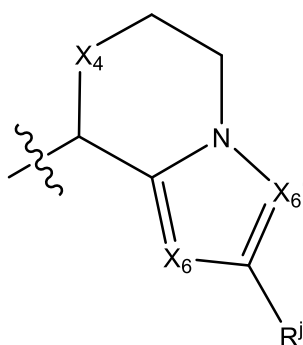
em que X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , e R^j têm os valores descritos aqui. Em

algumas modalidades, Z_2 é **(a-v)**, em que X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é **(a-vi)**, em que X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_7 é O ou S. Em algumas modalidades, X_8 é S ou N(H).

[00121] Em algumas modalidades, Z_2 é



em que X_4 , X_5 , R^m , e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é **(a-vii)**, em que X_4 , X_5 , R^m , e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é **(a-viii)**, em que X_5 e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é **(a-ix)**, em que X_5 e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é **(a-x)**, em que X_5 e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é **(a-xi)**, em que X_5 e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é **(a-xii)**, em que X_4 , R^m , e R^j têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, Z_2 é



(a-xiii)

em que X_4 , X_6 , X_6' , e R^j têm os valores descritos aqui.

[00122] Em algumas modalidades, X_6 é N ou $C(R^{x6})$, em que R^{x6} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_6 é N ou C(H). Em algumas modalidades, X_6 é N. Em algumas modalidades, X_6 é $C(R^{x6})$, em que R^{x6} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_6 é C(H).

[00123] Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio, cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etino, ou ciclopropila. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ou metila. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio, flúor, cloro, ou metila. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio.

[00124] Em algumas modalidades, X_6' é N ou $C(R^{x6'})$, em que $R^{x6'}$

tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_6' é N ou $C(R^{x6})$, em que R^{x6} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_6' é N ou C(H). Em algumas modalidades, X_6' é N. Em algumas modalidades, X_6' é $C(R^{x6'})$, em que $R^{x6'}$ tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_6' é C(H).

[00125] Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio, cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etino, ou ciclopropila. Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ou metila. Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ou metila. Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio, flúor, cloro, ou metila. Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, $R^{x6'}$ é hidrogênio.

[00126] Em algumas modalidades, R^j é hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^j é hidrogênio, cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila,

difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etino, ou ciclopropila. Em algumas modalidades, R^j é hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^j é metila, etila, isopropila, hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ciclopropila, $-C\equiv CH$ ou $-CF_3$. Em algumas modalidades, R^j é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ou metila. Em algumas modalidades, R^j é hidrogênio, flúor, cloro, ou metila. Em algumas modalidades, R^j é flúor, cloro, ou metila. Em algumas modalidades, R^j é hidrogênio, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^j é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^j é flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R^j é metila. Em algumas modalidades, R^j é flúor. Em algumas modalidades, R^j é cloro.

[00127] Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, cloro, bromo, flúor, iodo, metila, etila, propila, terc-butila, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etino, ou ciclopropila. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, flúor, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ou metila. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, flúor, cloro, ou metila. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio.

[00128] Em algumas modalidades, cada R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é

independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e pelo menos um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é hidrogênio. Em algumas modalidades, cada um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j , e R^m é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$; em que pelo menos um de R^{x6} , R^{x7} , R^j e R^m é hidrogênio. Em algumas modalidades, cada R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e pelo menos um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é hidrogênio. Em algumas modalidades, cada um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j , e R^m é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$; em que pelo menos dois de R^{x6} , R^{x7} , R^j e R^m são hidrogênio. Em algumas modalidades, cada R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e pelo menos um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é hidrogênio. Em algumas modalidades, cada um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j , e R^m é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$; em que pelo menos dois de R^{x6} , R^{x7} , R^j e R^m são hidrogênio.

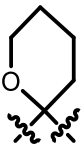
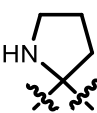
[00129] Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio; $R^{x6'}$ é hidrogênio; e R^j e R^m são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio; $R^{x6'}$ é hidrogênio; e R^j e R^m são independentemente hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio; $R^{x6'}$ é hidrogênio; R^m é hidrogênio; e R^j é metila, etila, isopropila, hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ciclopropila, $-C\equiv CH$ ou $-CF_3$. Em algumas modalidades, R^{x6} é hidrogênio; $R^{x6'}$ é hidrogênio; R^m é hidrogênio; e R^j é hidrogênio, flúor, cloro, ou metila.

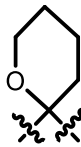
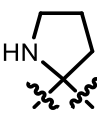
[00130] Em algumas modalidades, m é 0-2. Em algumas modalidades, m é 1-2. Em algumas modalidades, m é 0-1. Em algumas modalidades, m é 0. Em algumas modalidades, m é 1. Em algumas modalidades, m é 2.

[00131] Em algumas modalidades, Z_2 é $L-R^e$.

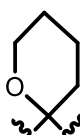
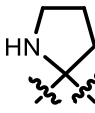
[00132] Em algumas modalidades, L é $-L_1-$, $-V_1-L_2-$, ou $-L_1-V_1-L_2-$, em que L_1 , V_1 , e L_2 têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, L é $-C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2-$, ou $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})-$, em que R^f , $R^{f'}$, e R^g têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, L é $-C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ ou $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$, em que R^f , $R^{f'}$, e R^g têm os valores descritos aqui.

[00133] Em algumas modalidades, L é $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, -

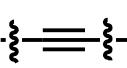
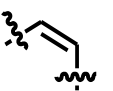
$\text{C(OH)(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(NH}_2\text{)-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)(NH}_2\text{)-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, -S(O)- , ,
, ou . Em algumas modalidades, L é -CH(OH)- ou $\text{-C(OH)(CH}_3\text{)-}$. Em algumas modalidades, L é $\text{-CH(NH}_2\text{)-}$ ou $\text{-C(CH}_3\text{)(NH}_2\text{)-}$. Em algumas modalidades, L é -CH(OH)- ou $\text{-CH(NH}_2\text{)-}$. Em algumas modalidades, L é $\text{-C(CH}_3\text{)(OH)-}$ ou $\text{-C(CH}_3\text{)(NH}_2\text{)-}$. Em

algumas modalidades, L é , , ou . Em algumas modalidades, L é $\text{-CH}_2\text{-}$. Em algumas modalidades, L é -CH(OH)- . Em algumas modalidades, L é $\text{-C(OH)(CH}_3\text{)-}$. Em algumas modalidades, L é $\text{-CH(NH}_2\text{)-}$. Em algumas modalidades, L é $\text{-C(CH}_3\text{)(NH}_2\text{)-}$. Em algumas modalidades, L é $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$. Em algumas modalidades, L é -

S(O)- . Em algumas modalidades, L é . Em algumas

modalidades, L é . Em algumas modalidades, L é .

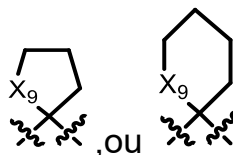
[00134] Em algumas modalidades, L_1 é uma cadeia C_{1-3} alquilenos em que 1 ou 2 átomos de carbono saturados são opcionalmente substituídos por $(\text{R}^f)(\text{R}^{f'})$ e em que existem opcionalmente um ou dois graus de insaturação, em que R^f e $\text{R}^{f'}$ têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, L_1 é $\text{-C(R}^f\text{)(R}^{f'})\text{-}$, em que R^f e $\text{R}^{f'}$ têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, L_1 é $\text{-CH}_2\text{-}$. Em

algumas modalidades, L_1 é , , , ou .

[00135] Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio; hidroxila; $\text{-N(R}^h\text{)(R}^{h'})\text{-}$; C_{1-4} alifático opcionalmente

substituído com hidroxila, $-\text{OCH}_3$, ou ciclopropila; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-\text{OCH}_3$, ou ciclopropila; ou, em conjunto com R^f e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam $\text{C}=\text{CH}_2$, um carbociclo de 3 a 6 membros, ou um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido de N (que pode ser protonado ou C_{1-4} alquilado), O, ou S, o heteroátomo opcionalmente localizado imediatamente adjacente ao carbono quaternário do heterociclo. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, hidroxila, $\text{N}(\text{R}^h)(\text{R}^{h'})$, $-\text{OCH}_3$, ciclopropila, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila ou $-\text{OCH}_3$, em que R^h e $\text{R}^{h'}$ têm os valores descritos aqui, ou, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R^f e R^f formam um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido de N (que pode ser protonado ou C_{1-4} alquilado), O, ou S, o heteroátomo opcionalmente localizado imediatamente adjacente ao carbono quaternário do heterociclo. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, hidroxila, $\text{N}(\text{R}^h)(\text{R}^{h'})$, $-\text{OCH}_3$, ciclopropila, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila ou $-\text{OCH}_3$, ou, em conjunto

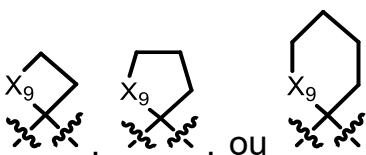
com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R^f e R^f formam ,



, ou , em que X_9 tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, hidroxila, $\text{N}(\text{R}^h)(\text{R}^{h'})$, C_{1-4} alcóxi, ciclopropila, ou C_{1-4} alquil opcionalmente substituído com hidroxila ou $-\text{OCH}_3$. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, ou ciclopropila. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, metila, etila, ou isopropila. Em algumas modalidades, cada R^f é

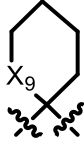
independentemente hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, cada R^f é hidrogênio.

[00136] Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio; C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila; $-O-C_{1-4}$ alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila; ou, em conjunto com R^f e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam $C=CH_2$, um carbociclo de 3 a 6 membros, ou um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido de N (que pode ser protonado ou C_{1-4} alquilado), O, ou S, o heteroátomo opcionalmente localizado imediatamente adjacente ao carbono quaternário do heterociclo; em que se R^f é hidroxila, R^f não é $-O-C_{1-4}$ alifático opcionalmente substituído com hidroxila, $-OCH_3$, ou ciclopropila. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, ciclopropila, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila ou $-OCH_3$, ou, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R^f e R^f formam um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido de N (que pode ser protonado ou C_{1-4} alquilado), O, ou S, o heteroátomo opcionalmente localizado imediatamente adjacente ao carbono quaternário do heterociclo; ou, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R^f e R^f

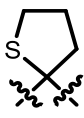
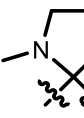
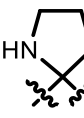
formam , em que X_9 tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, ciclopropila, ou C_{1-4} alquil opcionalmente substituído com hidroxila ou $-OCH_3$. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, ou ciclopropila. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, metila, etila, ou isopropila. Em algumas modalidades, cada R^f é

independentemente hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, cada R^f é hidrogênio.

[00137] Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, hidroxila, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, ciclopropila, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila ou $-OCH_3$; e cada $R^{f'}$ é independentemente hidrogênio, ciclopropila, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com hidroxila ou $-OCH_3$, em que pelo menos um de R^f e $R^{f'}$ compreende pelo menos um heteroátomo; ou, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R^f e $R^{f'}$ formam um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido de N (que pode ser protonado ou C_{1-4} alquilado), O, ou S, o heteroátomo opcionalmente localizado imediatamente adjacente ao carbono quaternário do heterociclo. Em algumas modalidades, em conjunto com o átomo de carbono ao qual

estão ligados, R^f e $R^{f'}$ formam , , ou , em que X_9 tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, em conjunto com

o átomo de carbono ao qual estão ligados, R^f e $R^{f'}$ formam ,

, , , , ou . Em algumas modalidades, em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R^f e $R^{f'}$

formam , em que X_9 tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio, hidroxila, $N(R^h)(R^{h'})$, C_{1-4} alcóxi, ciclopropila, ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituído com hidroxila ou $-OCH_3$; e cada $R^{f'}$ é independentemente

hidrogênio, ciclopropila, ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituído com hidroxila ou $-OCH_3$. Em algumas modalidades, cada R^f e $R^{f'}$ é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, ou ciclopropila; ou são tomados em conjunto para formar $=CH_2$. Em algumas modalidades, cada R^f e $R^{f'}$ é independentemente hidrogênio, metila, etila, ou isopropila. Em algumas modalidades, cada R^f e $R^{f'}$ é independentemente hidrogênio ou metila.

[00138] Em algumas modalidades, R^h e $R^{h'}$ são cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^h e $R^{h'}$ são cada um independentemente hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^h e $R^{h'}$ são cada um hidrogênio. Em algumas modalidades, R^h é hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^h é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^h é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^h é hidrogênio ou C_{1-4} alquila e $R^{h'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^h é hidrogênio ou metila e $R^{h'}$ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^h é metila e $R^{h'}$ é metila.

[00139] Em algumas modalidades, X_9 é O, $N(R^h)$, ou S, em que R^h tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, X_9 é O, $N(H)$, $N(CH_3)$, ou S. Em algumas modalidades, X_9 é O. Em algumas modalidades, X_9 é $N(H)$. Em algumas modalidades, X_9 é $N(CH_3)$. Em algumas modalidades, X_9 é S.

[00140] Em algumas modalidades, V_1 é $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ ou $-N(R^g)-$, em que R^g tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, V_1 é $-C(O)-$ ou $-N(R^g)-$, em que R^g tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, V_1 é $-S-$, $-S(O)-$, ou $-S(O)_2-$. Em algumas modalidades, V_1 é $-O-$.

[00141] Em algumas modalidades, R^g é hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^g é hidrogênio, metila, etila, ou isopropila. Em algumas modalidades, R^g é hidrogênio ou metila. Em algumas

modalidades, R^g é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^g é metila.

[00142] Em algumas modalidades, L_2 é uma cadeia C_{0-2} alquilenos em que um átomo de carbono saturado é opcionalmente substituído por $(R^f)(R^{f'})$, em que R^f e $R^{f'}$ têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, L_2 é $-C(R^f)(R^{f'})-$. Em algumas modalidades, L_2 é $-CH_2-$. Em algumas modalidades, L_2 é $-CH_2-CH_2-$. Em algumas modalidades, L_2 está ausente.

[00143] Em algumas modalidades, R^e é (i) hidrogênio, hidroxila, halogênio, $-CF_3$, ou um C_{1-4} alifático opcionalmente substituído, contanto que R^e não é hidrogênio se R^f e $R^{f'}$ estão presentes e formam um anel; ou (ii) R^e é um anel escolhido de arila de 6 membros opcionalmente substituído, heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, ou heterociclila de 4 a 7 membros opcionalmente substituído, que é opcionalmente fundido para um segundo arila de 6 membros opcionalmente substituído, heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, ou heterociclila de 4 a 7 membros opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^e é hidrogênio, hidroxila, halogênio, $-CF_3$, ou C_{1-4} alquil opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, halogênio, ou C_{1-4} alquila, contanto que R^e não é hidrogênio se R^f e $R^{f'}$ estão presentes e formam um anel. Em algumas modalidades, R^e é hidroxila, halogênio, $-CF_3$, ou C_{1-4} alquil opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, halogênio, ou C_{1-4} alquila.

[00144] Em algumas modalidades, R^e é um Anel opcionalmente substituído escolhido de cicloalifático de 3 a 7 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo arila de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, que

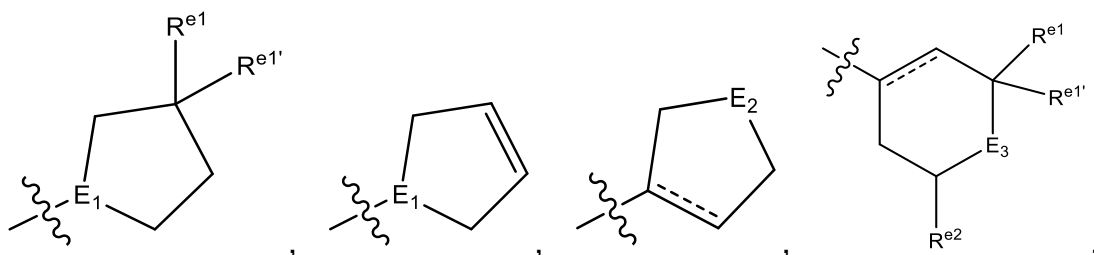
é opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^e é um anel escolhido de cicloalifático de 3 a 7 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo anel de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que o R^e do anel ou anéis são opcionalmente substituídos por n ocorrências de R^2 , em que n e R^2 têm os valores descritos aqui.

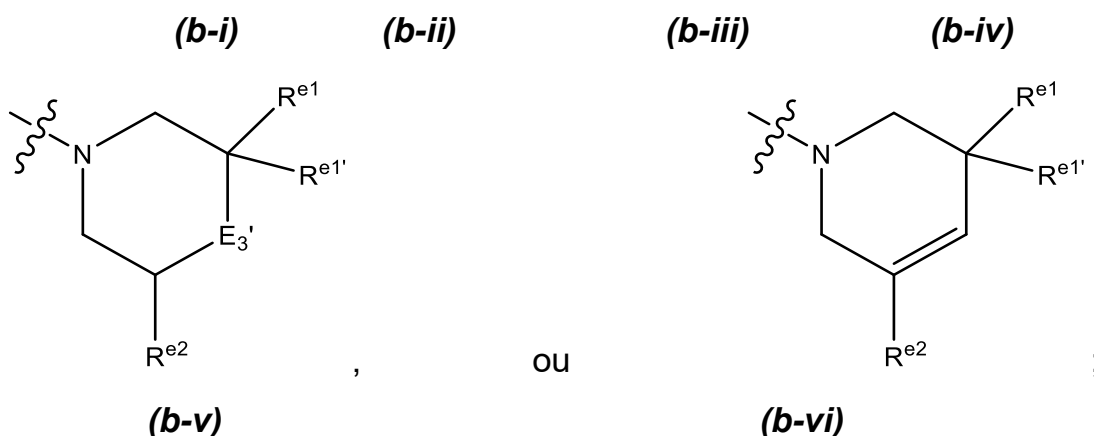
[00145] Em algumas modalidades, R^e é um anel escolhido de cicloalifático de 3 a 7 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo anel de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que o R^e do Anel ou anéis são opcionalmente substituídos por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $S-C_{1-4}$ alifático, $S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e que é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou um heterociclo de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e R^{z8} , T_2 , e R^{z9} têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é R^R que é opcionalmente substituído por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $S-C_{1-4}$ alifático, $S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6

membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e que é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou um heterociclo de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e R^R , R^{z8} , T_2 , e R^{z9} têm os valores descritos aqui.

[00146] Em algumas modalidades, R^e é um Anel cicloalifático de 5 a 7 membros ou um heterociclila de 5 a 7 membros tendo apenas um heteroátomo, em que o Anel é opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^e é um Anel cicloalifático de 5 a 7 membros ou um heterociclila de 5 a 7 membros tendo apenas um heteroátomo, em que o Anel é opcionalmente substituído por n ocorrências de R^2 , em que n e R^2 têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é um Anel cicloalifático de 5 a 7 membros ou um heterociclila de 5 a 7 membros tendo apenas um heteroátomo, em que o Anel é opcionalmente substituído por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $S-C_{1-4}$ alifático, $S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2 , R^{z9} , uma heteroarila de 5 a 6 membros, uma arila de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros; e que é opcionalmente substituído em um carbono saturado com oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros, ou um heterociclo de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui e R^{z8} , T_2 , e R^{z9} têm os valores descritos aqui.

[00147] Em algumas modalidades, R^e é



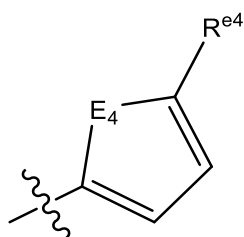


em que E_1 , E_2 , E_3 , E_3' , R^{e1} , $R^{e1'}$, e R^{e2} têm os valores descritos aqui e tracejados indicam ligações simples ou duplas. Em algumas modalidades, R^e é **(b-i)** em que E_1 , R^{e1} , e $R^{e1'}$ têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é **(b-ii)** em que E_1 tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é **(b-iii)** em que E_2 tem os valores descritos aqui e tracejados indicam ligações simples ou duplas. Em algumas modalidades, R^e é **(b-iv)** em que E_3 , R^{e1} , $R^{e1'}$, e R^{e2} têm os valores descritos aqui e tracejados indicam ligações simples ou duplas. Em algumas modalidades, R^e é **(b-v)** em que E_3' , R^{e1} , $R^{e1'}$, e R^{e2} têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é **(b-vi)** em que R^{e1} , $R^{e1'}$, e R^{e2} têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, E_1 é N ou C(H). Em algumas modalidades, E_2 é O, S, ou CH_2 . Em algumas modalidades, E_3 é O, S, $N(R^{e3})$, ou $C(H)(R^{e3})$, em que R^{e3} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, E_3' é O, $N(R^{e3})$ ou $C(H)(R^{e3})$, em que R^{e3} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{e1} e $R^{e1'}$ são cada um independentemente hidrogênio ou flúor. Em algumas modalidades, R^{e2} é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^{e3} é hidrogênio ou metila.

[00148] Em algumas modalidades, R^e é uma arila de 6 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo arila de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em

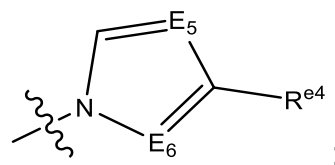
que o R^e do Anel ou anéis são opcionalmente substituídos. Em algumas modalidades, R^e é uma arila de 6 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo arila de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que o R^e do Anel ou anéis são opcionalmente substituídos com n ocorrências de R^2 , em que n e R^2 têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é uma arila de 6 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros, que é opcionalmente fundido para um segundo arila de 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros, ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que o R^e do Anel ou anéis são opcionalmente substituídos com 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$ ou um cicloalifático de 3 a 6 membros ou heterociclila de 4 a 6 membros, em que cada R^{z7} independentemente tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é uma arila de 6 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros, que é opcionalmente substituído com 1-3 ocorrências independentes de cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ou $-C\equiv CH$.

[00149] Em algumas modalidades, R^e é



(b-vii)

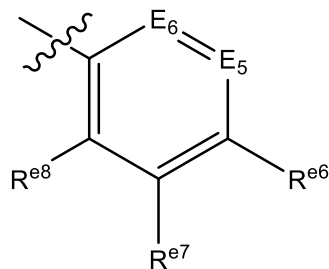
ou



(b-viii)

em que E_4 , E_5 , E_6 , e R^{e4} têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é (b-vii), em que E_4 e R^{e4} têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é (b-viii), em que E_5 , E_6 , e R^{e4} têm

os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^e é



(b-ix)

em que E_5 , E_6 , R^{e6} , R^{e7} , e R^{e8} têm os valores descritos aqui.

[00150] Em algumas modalidades, E_4 é S, O, ou $N(R^{n4})$, em que R^{n4} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, E_4 é S ou O. Em algumas modalidades, E_4 é S. Em algumas modalidades, E_4 é O.

[00151] Em algumas modalidades, R^{e4} é hidrogênio, metila, cloro, flúor, bromo, iodo, ciano, ou $-CF_3$. Em algumas modalidades, R^{e4} é hidrogênio, metila, cloro, flúor, ciano, ou $-CF_3$. Em algumas modalidades, R^{e4} é hidrogênio, metila, cloro, ou flúor. Em algumas modalidades, R^{e4} é hidrogênio ou metila. Em algumas modalidades, R^{e4} é hidrogênio.

[00152] Em algumas modalidades, E_5 é N ou $C(R^{e5})$, em que R^{e5} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, E_5 é $C(R^{e5})$, em que R^{e5} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, E_5 é N ou C(H). Em algumas modalidades, E_5 é C(H). Em algumas modalidades, E_5 é N.

[00153] Em algumas modalidades, R^{e5} é hidrogênio, halogênio, metila, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e5} é hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, $-CF_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e5} é hidrogênio ou halogênio. Em algumas modalidades, R^{e5} é hidrogênio, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e5} é hidrogênio, metila, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e5} é hidrogênio.

[00154] Em algumas modalidades, E_6 é N ou C(H). Em algumas modalidades, E_6 é N. Em algumas modalidades, E_6 é C(H).

[00155] Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio, halogênio, metila, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, $-CF_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio ou halogênio. Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio, metila, flúor, ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio.

[00156] Em algumas modalidades, R^{e7} é hidrogênio, halogênio, metila, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e7} é hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, $-CF_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e7} é hidrogênio ou halogênio. Em algumas modalidades, R^{e7} é hidrogênio, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e7} é hidrogênio, metila, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e7} é hidrogênio.

[00157] Em algumas modalidades, R^{e8} é hidrogênio, halogênio, metila, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e8} é hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, $-CF_3$, ou $-C\equiv CH$. Em algumas modalidades, R^{e8} é hidrogênio ou halogênio. Em algumas modalidades, R^{e8} é hidrogênio, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e8} é hidrogênio, metila, flúor ou cloro. Em algumas modalidades, R^{e8} é hidrogênio.

[00158] Em algumas modalidades, cada um de R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , e R^{e8} é independentemente hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, $-CF_3$, ou $-C\equiv CH$; em que pelo menos um de R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , e R^{e8} é hidrogênio. Em algumas modalidades, cada um de R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , e R^{e8} é independentemente hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, $-CF_3$, ou $-C\equiv CH$; em que pelo menos dois de R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , e R^{e8} são hidrogênio.

[00159] Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio, flúor, ou cloro; R^{e7} é hidrogênio, flúor, ou cloro; e R^{e8} é hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, ou ciano; em que pelo menos um de R^{e6} , R^{e7} , e R^{e8} é

hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{e6} é hidrogênio, flúor, ou cloro; R^{e7} é hidrogênio, flúor, ou cloro; e R^{e8} é hidrogênio, halogênio, metila, $-OCH_3$, ou ciano; em que pelo menos dois de R^{e6} , R^{e7} , e R^{e8} são hidrogênio.

[00160] Em algumas modalidades, R^R é furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, fenila, naftila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolizinila, imidazopiridila, indolila, isoindolila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzofuranila, benzoxazolila, benzodioxolila, benztiazolila, 2,3-di-hidrobenzofuranila, 4H-furo[3,2-b]pirrolila, pirazolopirimidinila, purinila, quinolila, isoquinolila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidronaftiridinila, tetra-hidroisoquinolinila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, di-hidropiranila, tetra-hidrotienila, indanila, tetra-hidroindazolila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperidinila, pirrolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, tiomorfolinila, quinuclidinila, fenantridinila, tetra-hidronaftila, oxodi-hidropiridila, indolinila, benzodioxanila, chromanila, oxetanila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, cicloheptenila, ciclo-octenila, bicicloheptanila, azabicyclo-octanila, oxabicyclo-octanila, biciclonoanila, biciclo-octanila, ou adamantila. Em algumas modalidades, R^R é furanila, tienila, fenila, naftila, piridila, benzotienila, benzofuranila, ciclo-hexila ou ciclo-hexenila.

[00161] Em algumas modalidades, Z_2 é hidrogênio. Em algumas modalidades, Z_2 é cloro e Z_1 não é hidrogênio, halogênio, metila ou ciano.

[00162] Em algumas modalidades, R^b é hidrogênio ou, em conjunto com o oxigênio ao qual está ligado, forma um profármaco. Em

algumas modalidades, R^b é hidrogênio ou $-C(O)-R^{bx}$, em que R^{bx} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^b é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^b é $-C(O)-R^{bx}$, em que R^{bx} tem os valores descritos aqui.

[00163] Em algumas modalidades, R^{bx} é C_{1-4} alquila, $-CH(R^{by})-NH_2$, pirrolidinila, ou $-L_b-OPO_3H_2$, em que L_b e R^{by} têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{bx} é $-CH(R^{by})-NH_2$ em que R^{by} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{bx} é $-L_b-OPO_3H_2$, em que L_b tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, R^{bx} é C_{1-4} alquila.

[00164] Em algumas modalidades, R^{by} é C_{1-4} alquila opcionalmente substituído com hidroxila, fenila, fenolila, imidazolila, carboxila, amino, guanidino, $-SCH_3$, $-C(O)NH_2$, ou indolila. Em algumas modalidades, R^{by} é C_{1-4} alquila opcionalmente substituído com hidroxila, fenila, carboxila, amino, ou $-C(O)NH_2$. Em algumas modalidades, R^{by} é C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R^{by} é metila, etila, isopropila, propila, butila, ou isobutila. Em algumas modalidades, R^{by} é metila, etila, isopropila, ou isobutila. Em algumas modalidades, R^{by} é metila. Em algumas modalidades, R^{by} é etila. Em algumas modalidades, R^{by} é isopropila. Em algumas modalidades, R^{by} é isobutila.

[00165] Em algumas modalidades, L_b é um ligante bivalente escolhido de C_{1-4} alquilenos ou $-(CH_2)_{n1}$ -fenileno- $(CH_2)_{n2}$ - onde $n1$ é 0 ou 1 e $n2$ é 1 ou 2. Em algumas modalidades, L_b é C_{1-4} alquilenos. Em algumas modalidades, L_b é C_{1-4} metileno. Em algumas modalidades, L_b é C_{1-4} etileno. Em algumas modalidades, L_b é $-(CH_2)_{n1}$ -fenileno- $(CH_2)_{n2}$ - onde $n1$ é 0 ou 1 e $n2$ é 1 ou 2. Em algumas modalidades, L_b é $-$ fenileno- $(CH_2)_{n2}$ - onde $n2$ é 1 ou 2. Em algumas modalidades, L_b é $-CH_2$ -fenileno- $(CH_2)_{n2}$ - onde $n2$ é 1 ou 2. Em algumas modalidades, L_b é $-(CH_2)_{n1}$ -fenileno- $-CH_2$ - onde $n1$ é 0 ou 1. Em algumas modalidades, L_b é $-(CH_2)_{n1}$ -fenileno- $(CH_2)_{n2}$ - onde $n1$ é 0 ou 1 e $n2$ é 2.

[00166] Em algumas modalidades, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos seis, ou todos os seguintes são verdadeiros: Y é -O-; R^a é hidroxila; R^{a'} é hidrogênio; R^c é hidrogênio; X₁ é N; R^d é hidrogênio; ou X₃ é C(H). Em algumas modalidades, pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos seis, ou todos os seguintes são verdadeiros: Y é -O-; R^a é hidrogênio; R^{a'} é hidrogênio; R^c é hidrogênio; X₁ é N; R^d é hidrogênio; ou X₃ é C(H).

[00167] Em algumas modalidades, n é 1-5. Em algumas modalidades, n é 1-4. Em algumas modalidades, n é 1-3. Em algumas modalidades, n é 1-2. Em algumas modalidades, n é 1.

[00168] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R² é independentemente -R^{2a}, -T₃-R^{2d}, -T₃-R^{2a}, ou -V₂-T₃-R^{2d}, em que R^{2a}, T₃, R^{2d}, V₂ e T₃ têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R² é independentemente -R^{2a} ou T₃-R^{2a}, em que R^{2a} e T₃ têm os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R² é independentemente -R^{2a}, em que R^{2a} tem os valores descritos aqui. Em algumas modalidades, cada ocorrência de R² é independentemente halogênio, -R^{2c}, -N(R^{2b})₂, -OR^{2b}, -SR^{2c}, C₁₋₆ alifático ou C₁₋₆ fluoroalifático, em que R^{2b} e R^{2c} têm os valores descritos aqui.

[00169] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{2a} é independentemente halogênio, -CN, -NO₂, -R^{2c}, -N(R^{2b})₂, -OR^{2b}, -SR^{2c}, -S(O)R^{2c}, -S(O)₂R^{2c}, -C(O)R^{2b}, -C(O)OR^{2b}, -C(O)N(R^{2b})₂, -S(O)₂N(R^{2b})₂, -OC(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2e})C(O)R^{2b}, -N(R^{2e})SO₂R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)OR^{2b}, -N(R^{2e})C(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2e})SO₂N(R^{2b})₂, ou -Si(R^{2c})₃, ou um C₁₋₆ alifático ou C₁₋₆ haloalifático, em que R^{2b}, R^{2c}, e R^{2e} têm os valores descritos aqui.

[00170] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{2b} é

independentemente hidrogênio ou um grupo selecionado de C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ haloalifático, cicloalifático de 3 a 10 membros, heterociclila de 4 a 10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, arila de 6 a 10 membros, ou heteroarila de 5 a 10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, ou duas ocorrências de R^{2b}, tomados em conjunto com um átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclila de 4 a 7 membros tendo 0-1 heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre.

[00171] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{2c} é independentemente um grupo selecionado de C_{1-C6} alifático, C_{1-C6} haloalifático, cicloalifático de 3 a 10 membros, heterociclila de 4 a 10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, arila de 6 a 10 membros, ou heteroarila de 5 a 10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[00172] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{2d} é independentemente hidrogênio ou um grupo selecionado de cicloalifático de 3 a 10 membros, heterociclila de 4 a 10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, arila de 6 a 10 membros, ou heteroarila de 5 a 10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

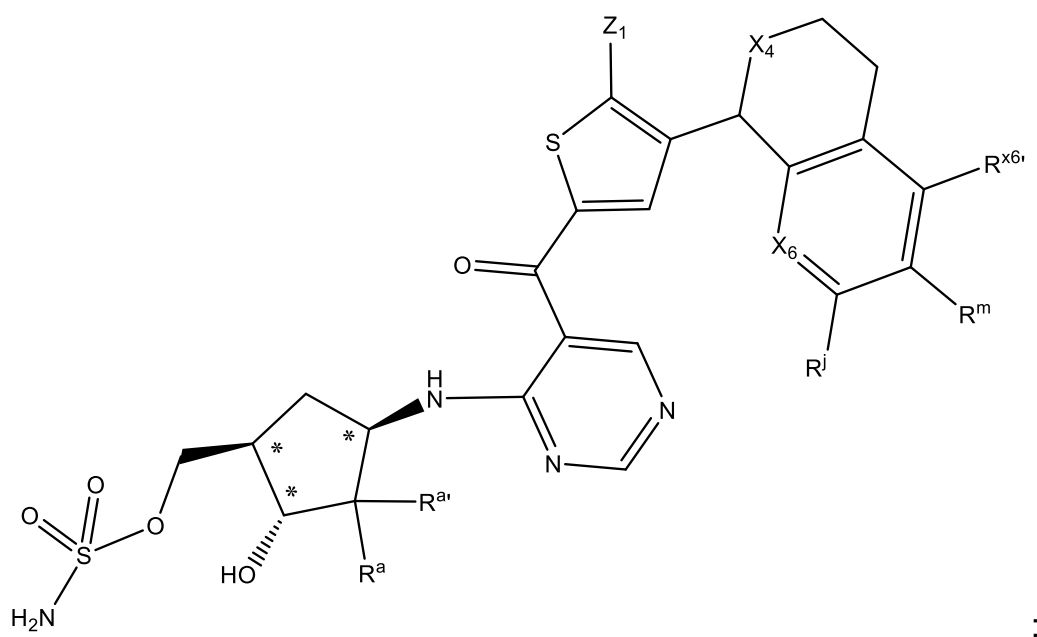
[00173] Em algumas modalidades, cada ocorrência de R^{2e} é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alifático.

[00174] Em algumas modalidades, cada ocorrência de V₂ é independentemente -N(R^{2e})-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{2e})-, -S(O)₂N(R^{2e})-, -OC(O)N(R^{2e})-, -N(R^{2e})C(O)-, -N(R^{2e})SO₂-, -N(R^{2e})C(O)O-, -N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-, -N(R^{2e})SO₂N(R^{2e})-, -OC(O)-, ou

-C(O)N(R^{2e})-O-, em que R^{2e} tem os valores descritos aqui.

[00175] Em algumas modalidades, cada ocorrência de T₃ é uma cadeia C₁₋₆ alquilenos em que a cadeia de alquilenos opcionalmente é interrompida por -N(R⁴)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R⁴)-, -S(O)₂N(R⁴)-, -OC(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -N(R⁴)SO₂-, -N(R⁴)C(O)O-, -N(R⁴)C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)-, -OC(O)-, ou -C(O)N(R⁴)-O- ou em que T₃ ou uma porção do mesmo opcionalmente faz parte de um cicloalifático de 3 a 7 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros, em que R⁴ é hidrogênio ou um grupo C₁₋₄ alifático.

[00176] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (X-a):



(X-a)

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que:

configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta;

R^a é hidrogênio e R^{a'} é hidrogênio; R^a é hidrogênio e R^{a'} é flúor; R^a é flúor e R^{a'} é flúor; ou R^a é OH e R^{a'} é hidrogênio;

Z₁ é hidrogênio, halogênio, ciano, R^{z3}, -S-R^{z3}, -S(O)-R^{z3}, ou

$-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^{\text{Z}3}$;

$\text{R}^{\text{Z}3}$ é uma fenila, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclila de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais independentemente selecionados $\text{R}^{\text{Z}4}$;

$\text{R}^{\text{Z}4}$ é hidroxila, halogênio, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z}5})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{Z}6}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{Z}5}$, cicloalifático ou heterociclila de 5 ou 6 membros, ou um fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados;

cada $\text{R}^{\text{Z}5}$ é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

$\text{R}^{\text{Z}6}$ é C_{1-4} alquila;

X_4 é O ou $\text{N}(\text{R}^{\text{n}4})$;

$\text{R}^{\text{n}4}$ é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

X_6 é N ou $\text{C}(\text{R}^{\text{x}6})$;

cada um de $\text{R}^{\text{x}6}$, $\text{R}^{\text{x}6'}$, R^{j} e R^{m} é independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z}7})_2$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{Z}7}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Z}7})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{Z}7})_2$, $-\text{CH}_2\text{-OR}^{\text{Z}7}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{Z}7}$, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que pelo menos um de $\text{R}^{\text{x}6}$, $\text{R}^{\text{x}6'}$, R^{j} e R^{m} é hidrogênio; e

cada $\text{R}^{\text{Z}7}$ é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

[00177] Em algumas dessas modalidades descritas diretamente acima:

Z_1 é hidrogênio, halogênio, ciano, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, C_{1-4} alcóxi, $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z}5})_2$, ou fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados;

X_4 é O ou $\text{N}(\text{H})$;

X_6 é N ou $\text{C}(\text{H})$;

R^{x6'} é hidrogênio;

R^m é hidrogênio, flúor ou cloro; e

Rⁱ é metila, etila, isopropila, hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ciclopropila, -C≡CH ou -CF₃.

[00178] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (*I*) é:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00179] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00180] Em algumas modalidades, uma entidade química é fornecida que é

- I-16a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
- I-18b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
- I-22b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
- I-248a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
- I-24a Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

- I-251a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-252b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-253a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftyridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-254b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-255b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-

- 4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 I-256b
- Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 I-257b
- Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 I-258a
- Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;
 I-259a
- Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 I-261b
- Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 I-263a
- Sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-

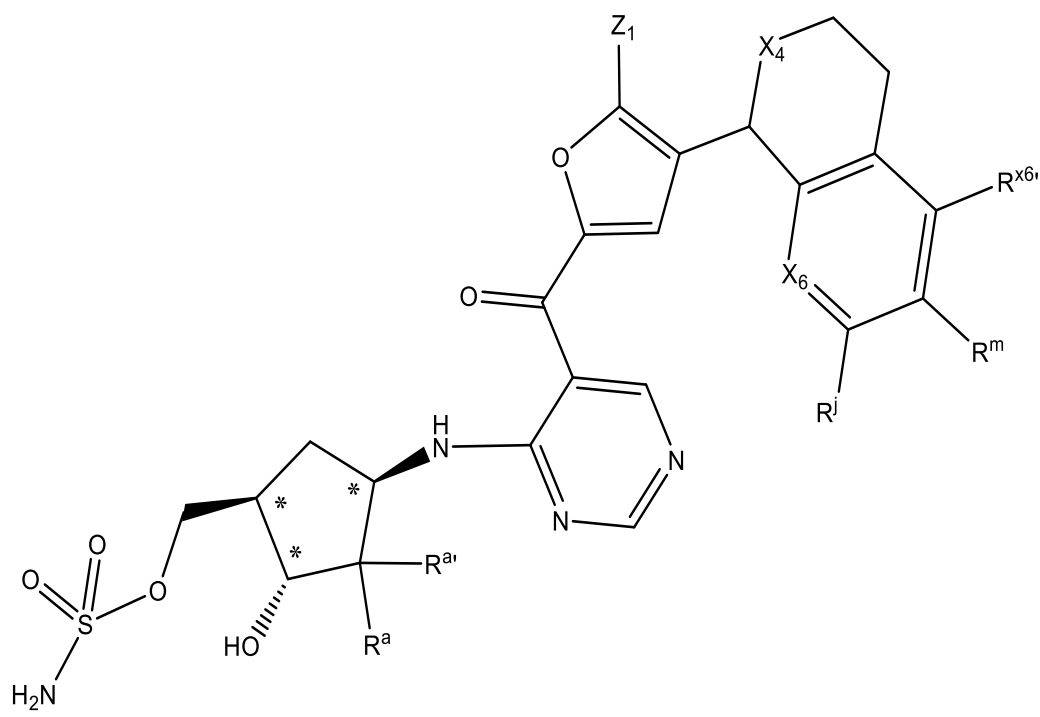
- hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-266b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-cloro-4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-cloro-4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-268b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-269a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7S)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(7R)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- I-270b Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil}metila ou Sulfamato de Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil}metila;
- I-271a Sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-3,4-di-hidro-

- 1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidroxíciclopentil]metila;
- I-277a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;
- I-282b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;
- I-285a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;
- I-6a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

I-9a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00181] Em algumas modalidades, a entidade química de fórmula (I) é representada pela fórmula (**X-b**):



(**X-b**)

ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;

em que:

configurações estereoquímicas mostradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta;

R^a é hidrogênio e $R^{a'}$ é hidrogênio; R^a é hidrogênio e $R^{a'}$ é flúor; R^a é flúor e $R^{a'}$ é flúor; ou R^a é OH e $R^{a'}$ é hidrogênio;

Z_1 é hidrogênio, halogênio, ciano, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, ou $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} é uma fenila, cicloalifática de 5 a 7 membros, heterociclila de 5 a 7 membros, ou C_{1-4} alifático, qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais independentemente selecionados R^{z4} ;

R^{z4} é hidroxila, halogênio, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, cicloalifático ou heterociclila de 5 ou 6 membros, ou um fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados;

cada R^{z5} é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^{z6} é C_{1-4} alquila;

X_4 é O ou $N(R^{n4})$;

R^{n4} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

X_6 é N ou $C(R^{x6})$;

cada um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2N(R^{z7})_2$, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclila de 4 a 6 membros, em que pelo menos um de R^{x6} , $R^{x6'}$, R^j e R^m é hidrogênio; e

cada R^{z7} é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila.

[00182] Em algumas dessas modalidades descritas diretamente acima:

Z_1 é hidrogênio, halogênio, ciano, ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com um ou mais hidroxila, C_{1-4} alcóxi, $-N(R^{z5})_2$, ou fenil opcionalmente substituído com um ou mais halogênios independentemente selecionados;

X_4 é O ou $N(H)$;

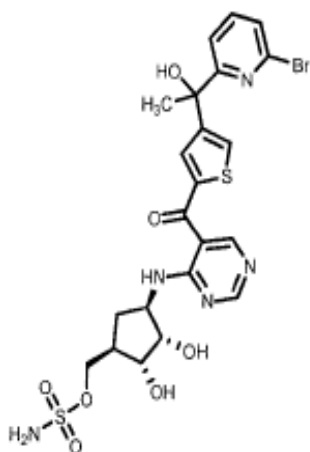
X_6 é N ou $C(H)$;

$R^{x6'}$ é hidrogênio;

R^m é hidrogênio, flúor ou cloro; e

R^j é metila, etila, isopropila, hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ciclopropila, $-C\equiv CH$ ou $-CF_3$.

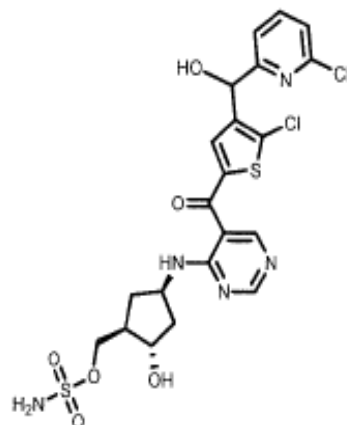
[00183] Exemplos representantes dessas entidades químicas de fórmula (I) são mostrados abaixo na Tabela 1.



I-1

I-1a

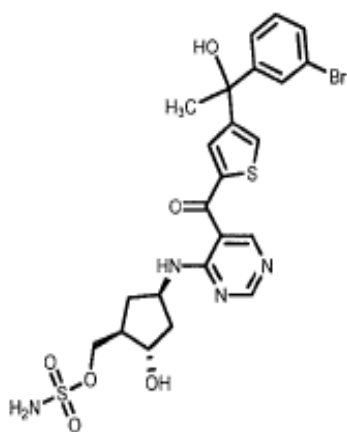
I-1b



I-2

I-2a

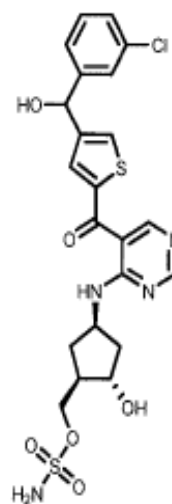
I-2b



I-3

I-3a

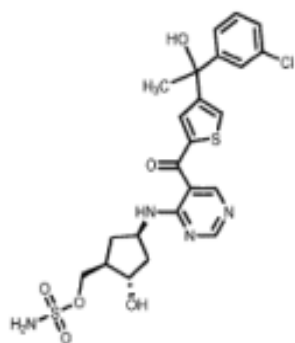
I-3b



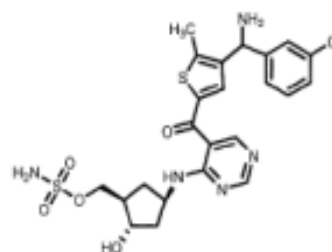
I-4

I-4a

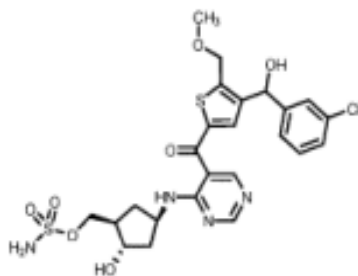
I-4b



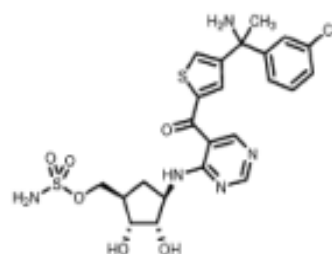
I-5
I-5a
I-5b



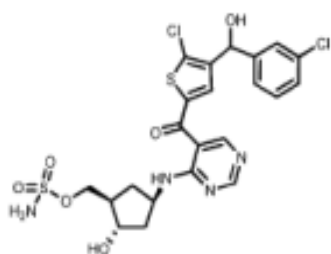
I-6
I-6a
I-6b



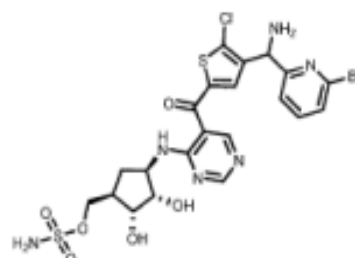
I-7
I-7a
I-7b



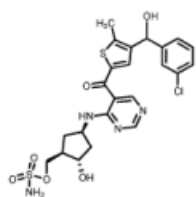
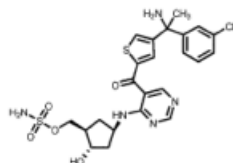
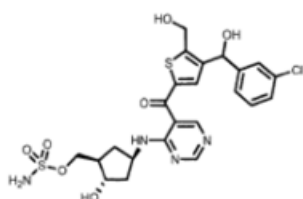
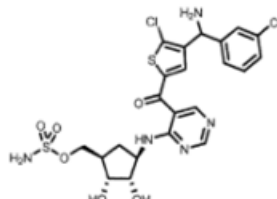
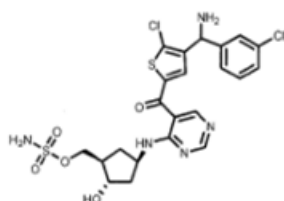
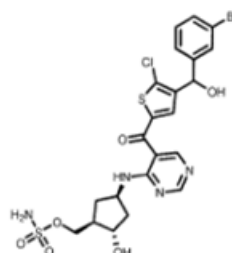
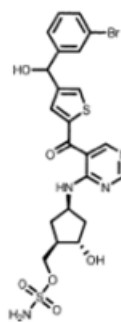
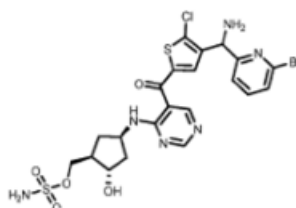
I-8
I-8a
I-8b

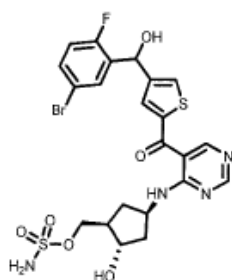
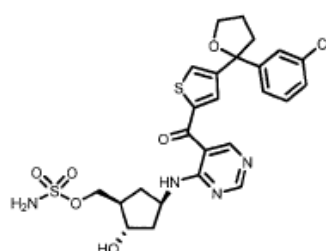
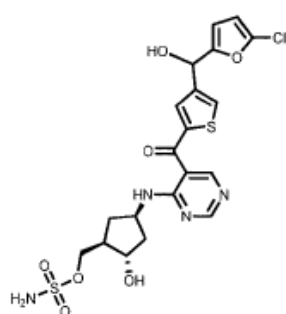
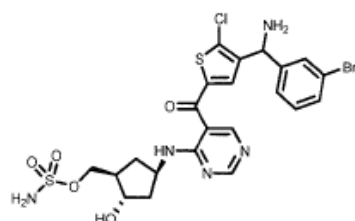
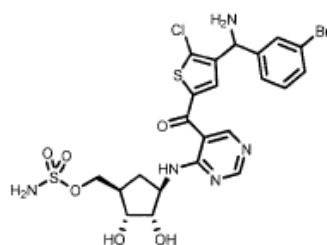
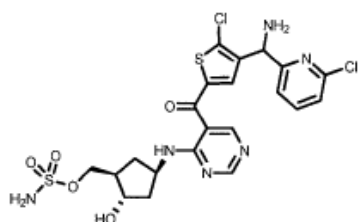
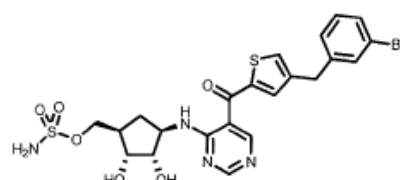


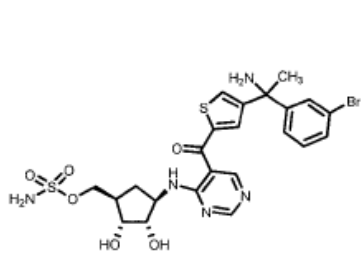
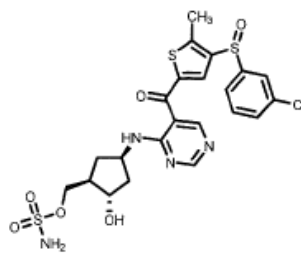
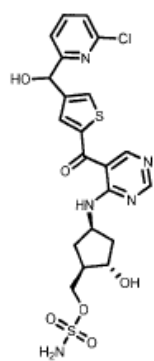
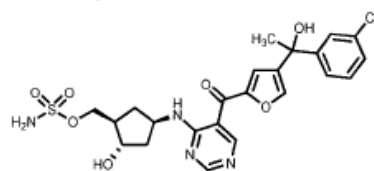
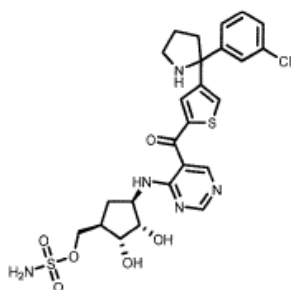
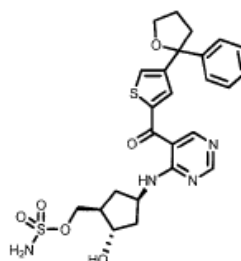
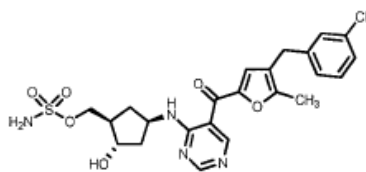
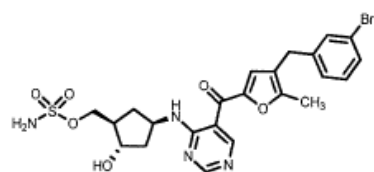
I-9
I-9a
I-9b

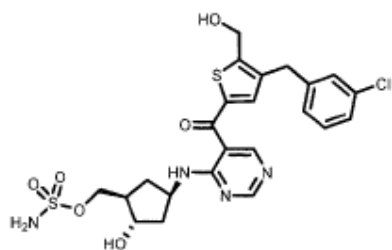
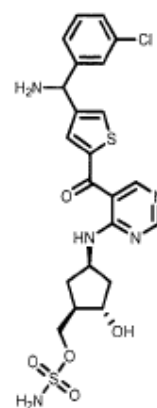
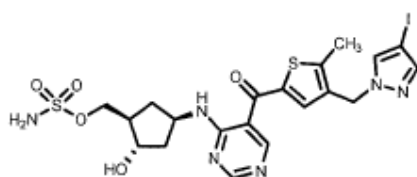
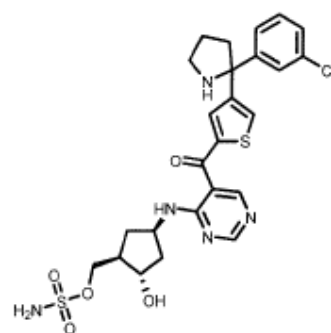
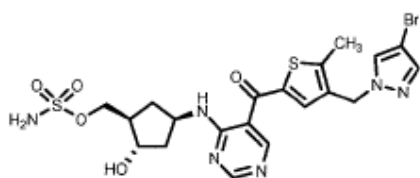
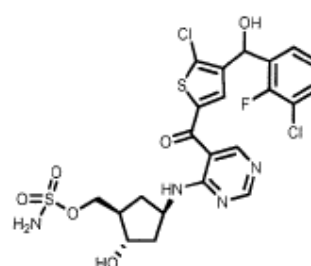


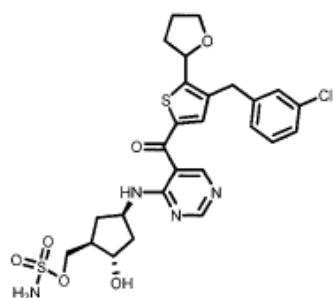
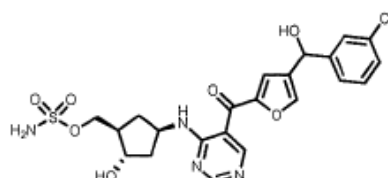
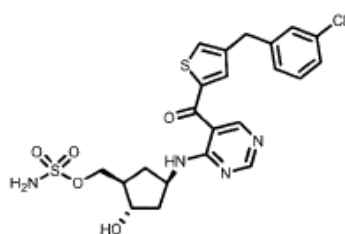
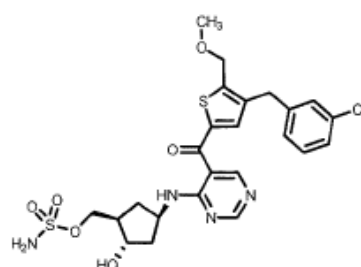
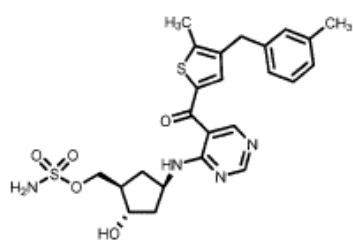
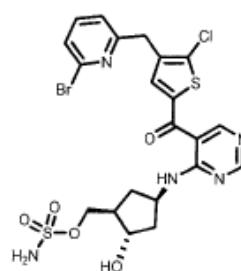
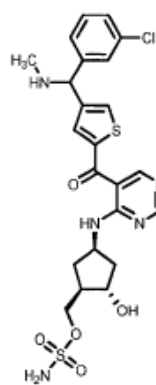
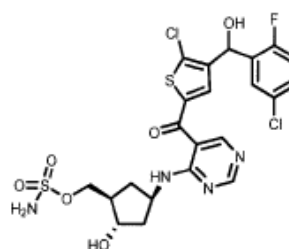
I-10
I-10a
I-10b

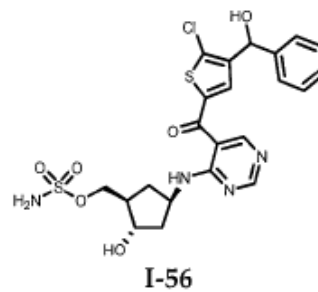
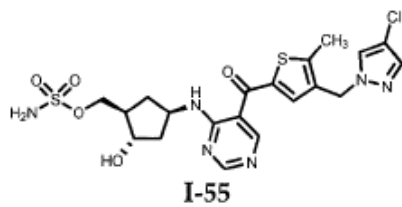
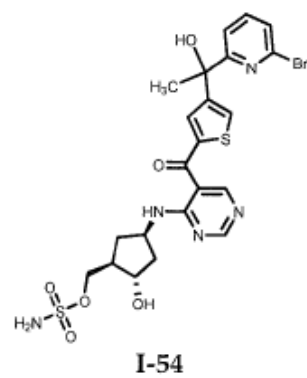
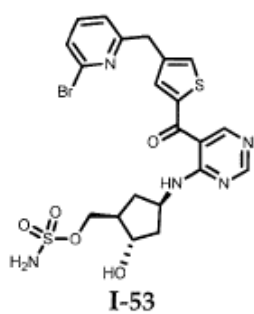
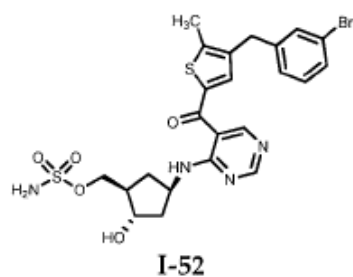
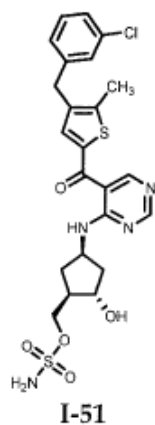
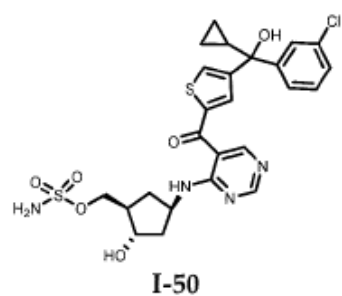
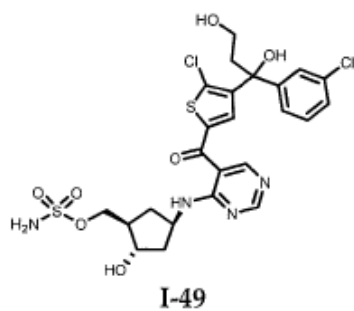
**I-11****I-11a****I-11b****I-12****I-12a****I-12b****I-13****I-14a****I-14b****I-15****I-15a****I-15b****I-16a****I-16b****I-17****I-18****I-18a****I-18b**

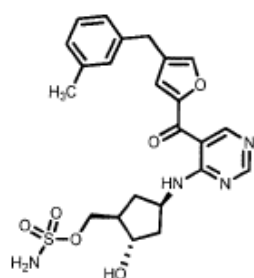
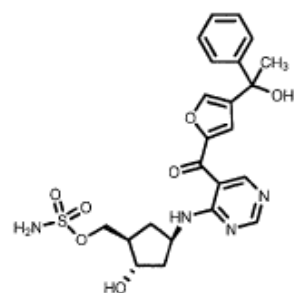
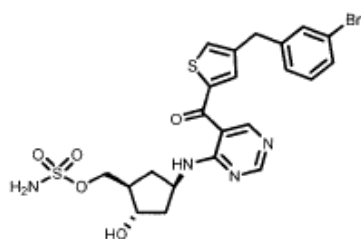
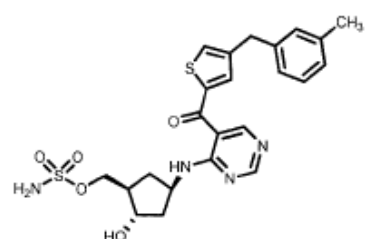
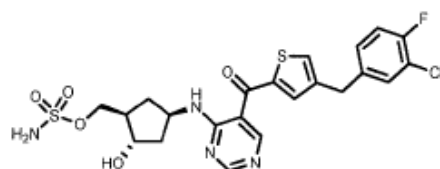
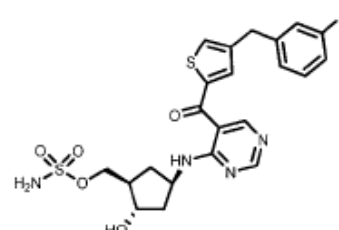
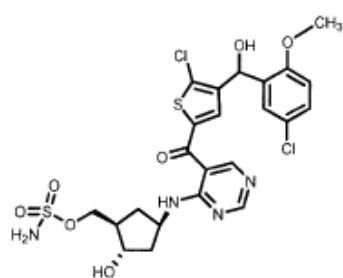
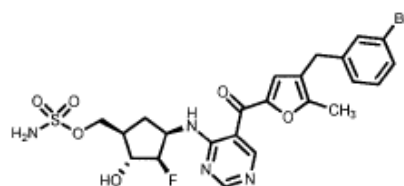
**I-19****I-19a****I-19b****I-20a****I-20b****I-21****I-22****I-22a****I-22b****I-24a****I-24b****I-25****I-25a****I-25b****I-26**

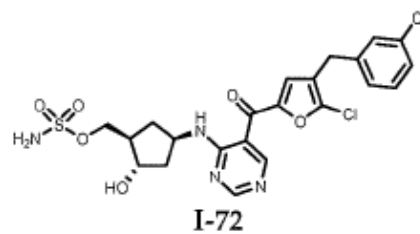
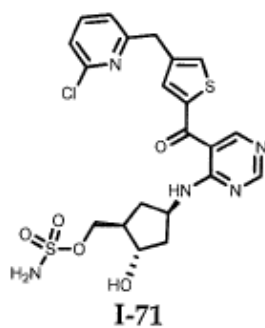
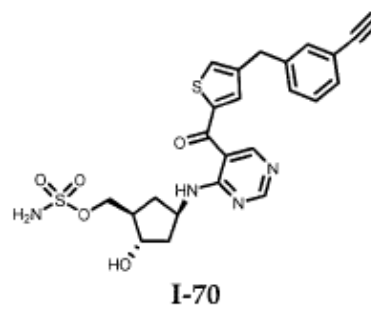
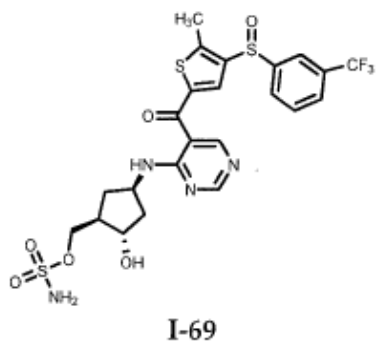
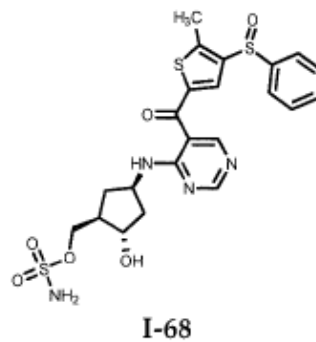
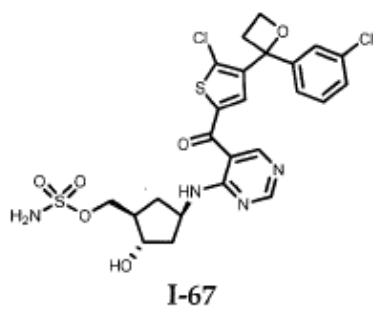
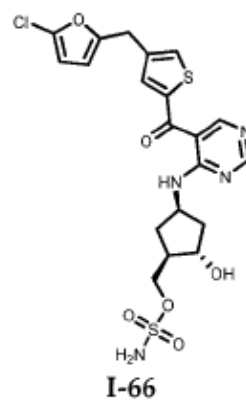
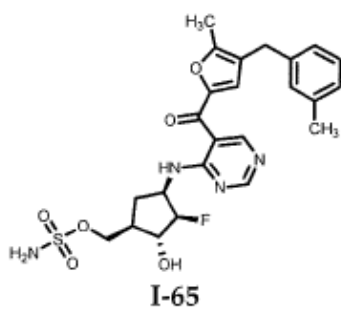
**I-27a****I-27b****I-28****I-28a****I-28b****I-29****I-29a****I-29b****I-30****I-30a****I-30b****I-31****I-32****I-32a****I-32b****I-33****I-34**

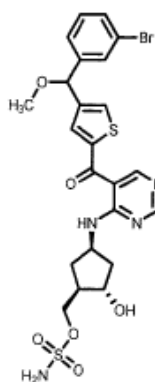
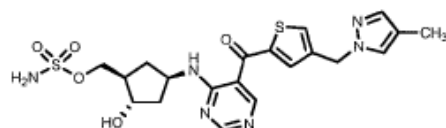
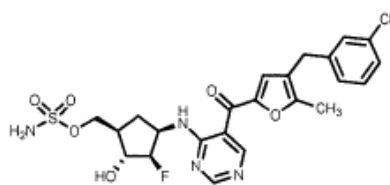
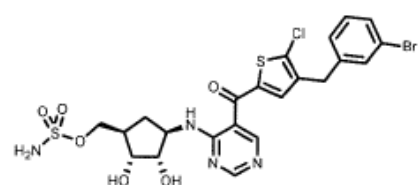
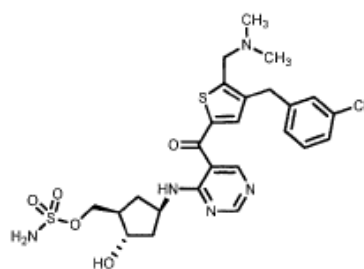
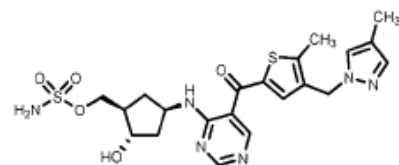
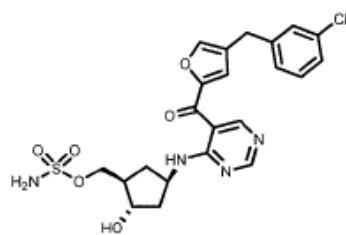
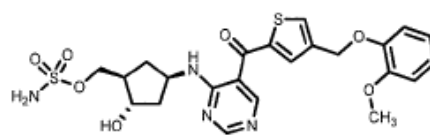
**I-35****I-36****I-36a****I-36b****I-37****I-38****I-38a****I-38b****I-39****I-40**

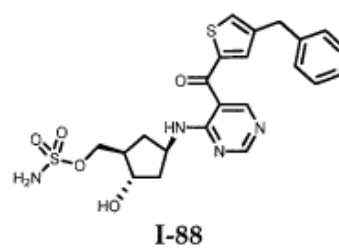
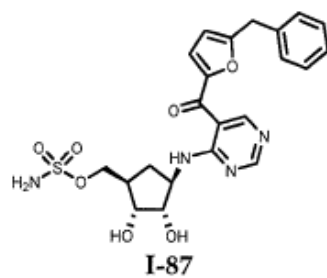
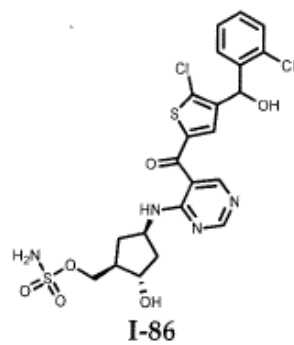
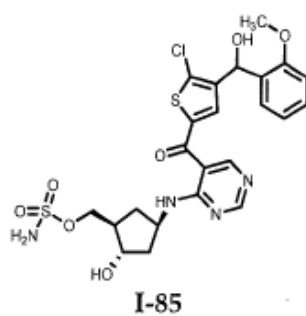
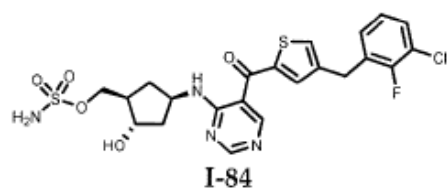
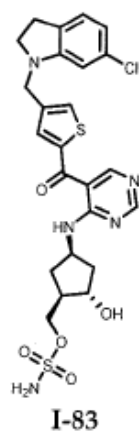
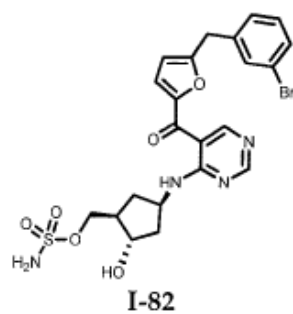
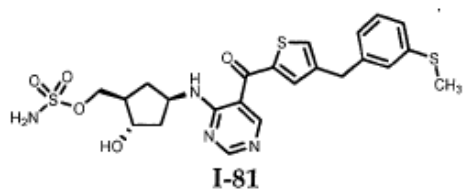
**I-41****I-41a****I-41b****I-42****I-42a****I-42b****I-43****I-44****I-45****I-46****I-47****I-47a****I-47b****I-48**

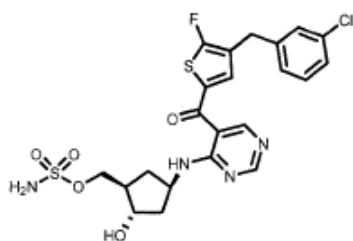
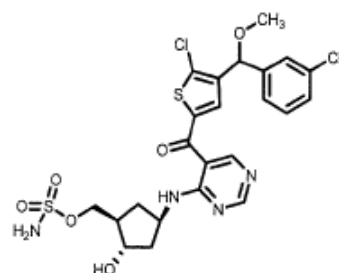
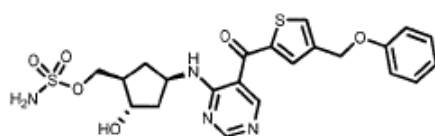
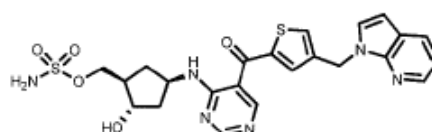
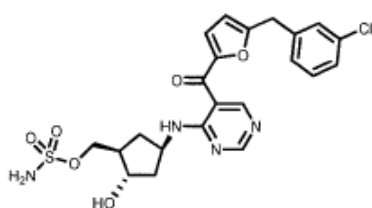
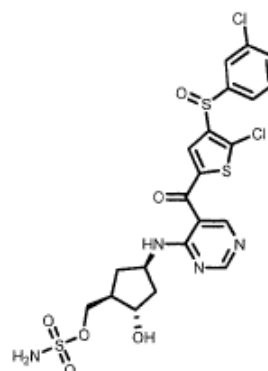
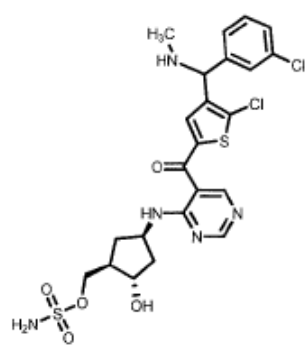
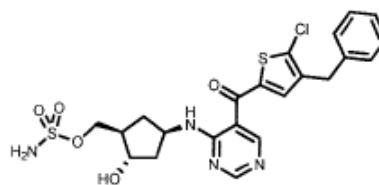


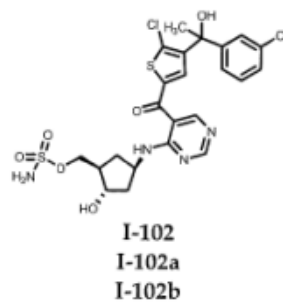
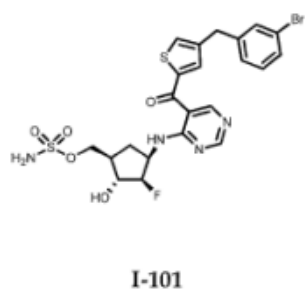
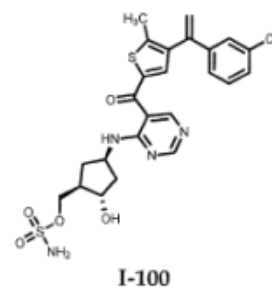
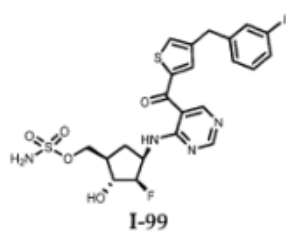
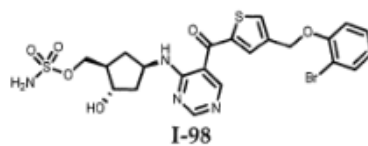
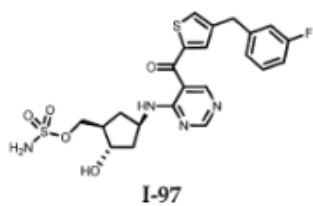
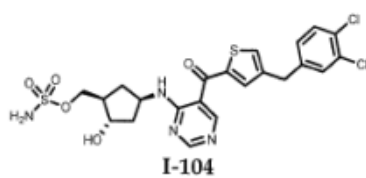
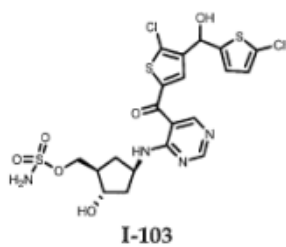
**I-57****I-58****I-58a****I-58b****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64**

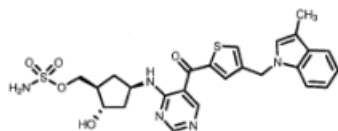
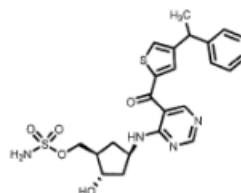
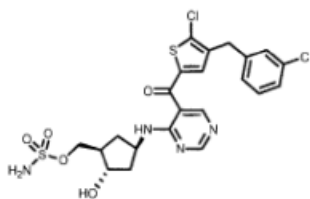
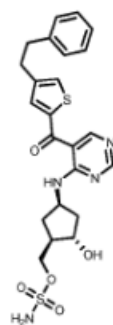
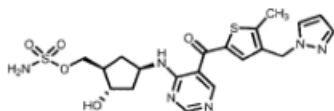
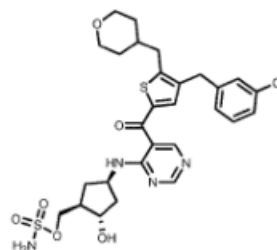
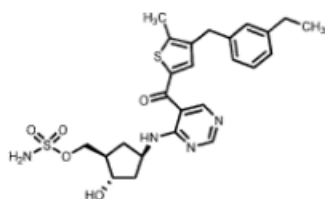
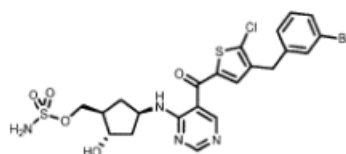


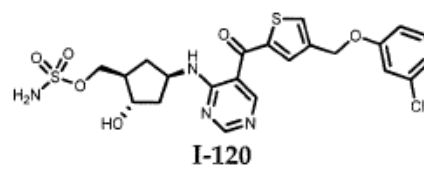
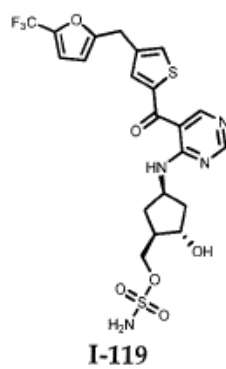
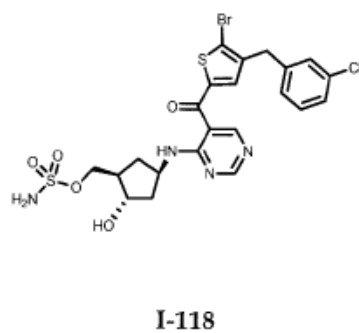
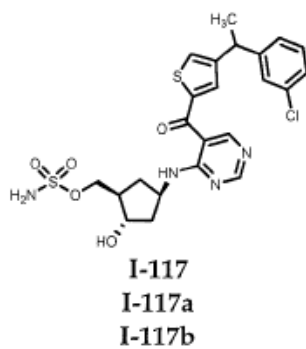
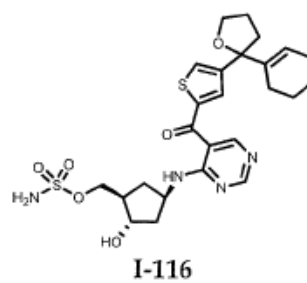
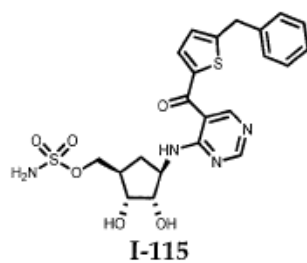
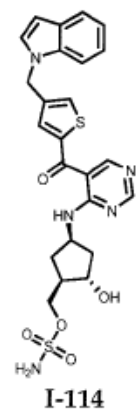
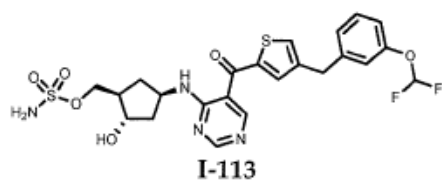
**I-73a****I-73b****I-74****I-75****I-76****I-77****I-78****I-79****I-80**

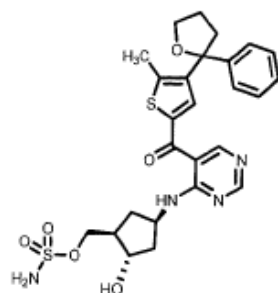
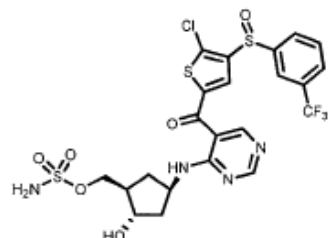
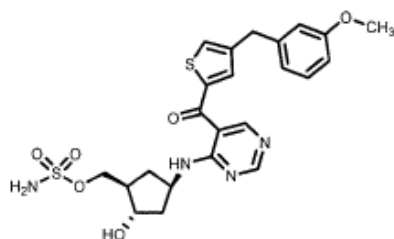
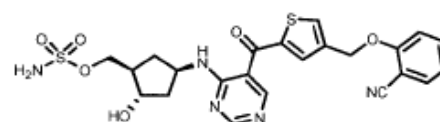
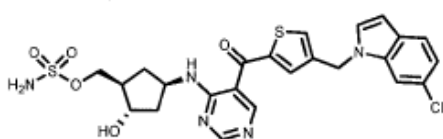
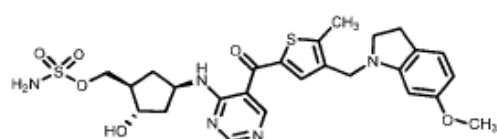
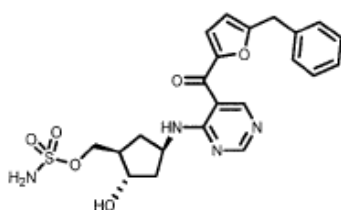
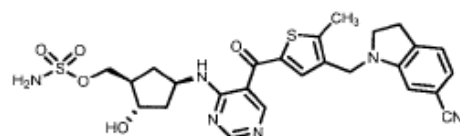
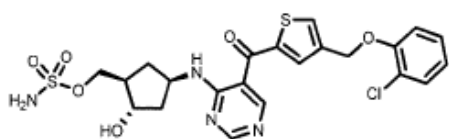
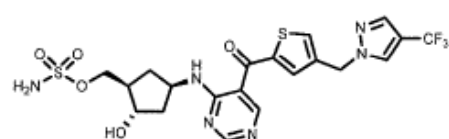
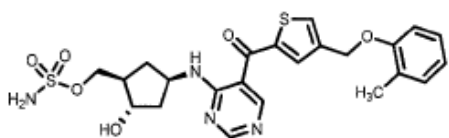
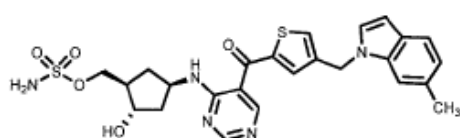


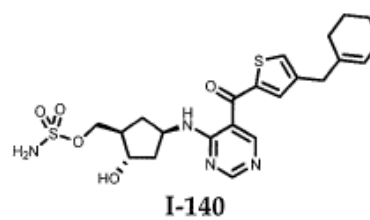
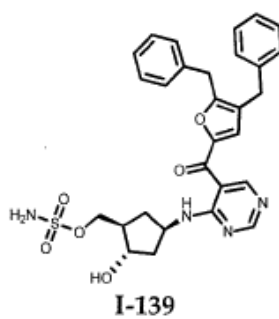
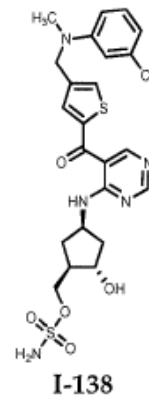
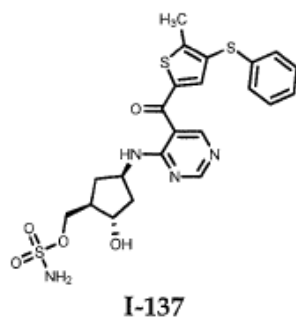
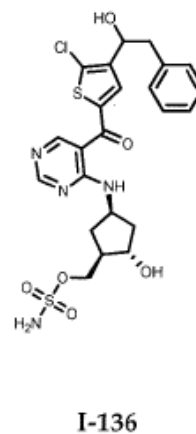
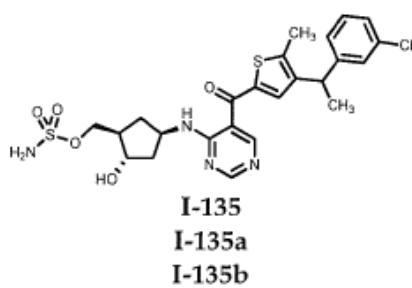
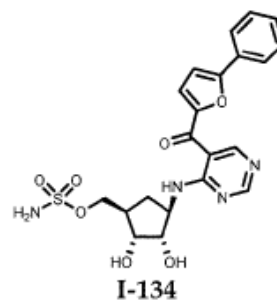
**I-89****I-90****I-90a****I-90b****I-91****I-92****I-93****I-94****I-95****I-96**

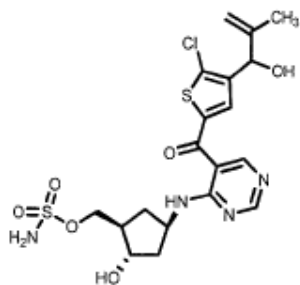
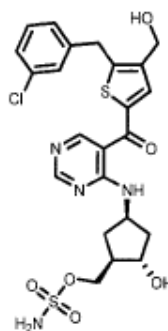
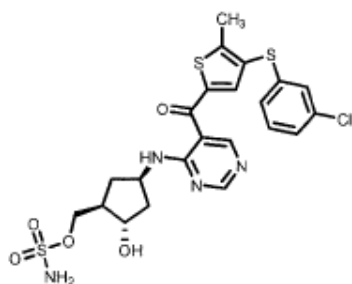
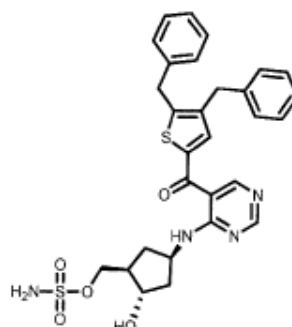
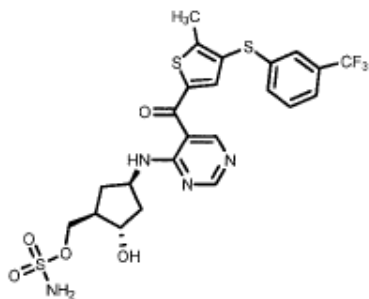
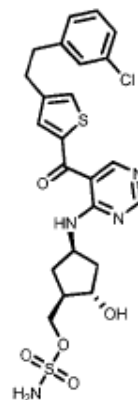
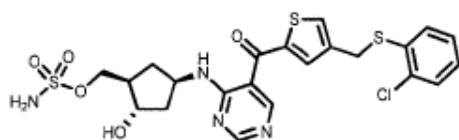
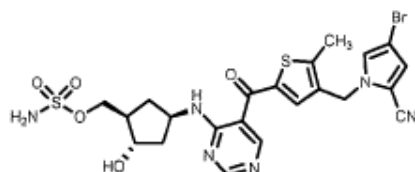
**I-102a****I-102b**

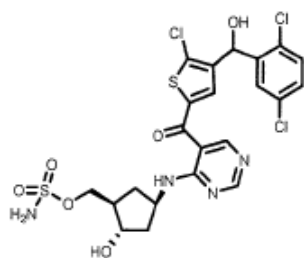
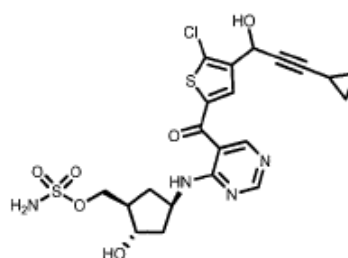
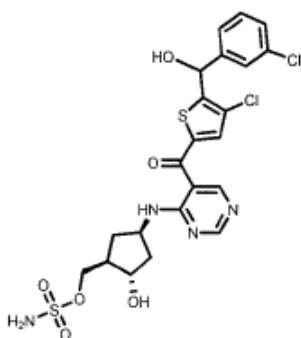
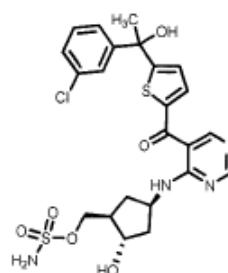
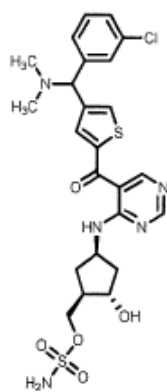
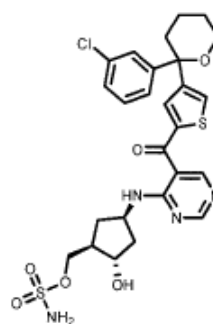
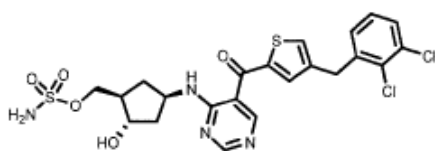
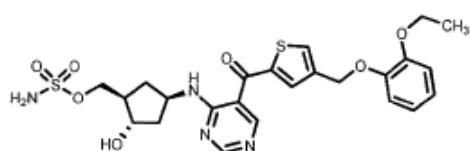
**I-105**
I-106
I-106a
I-106b
**I-107****I-108****I-109****I-110****I-111****I-112**

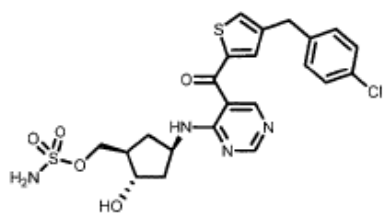
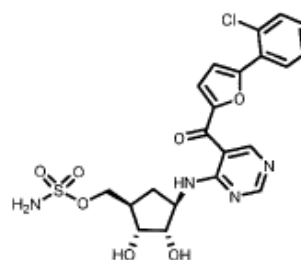
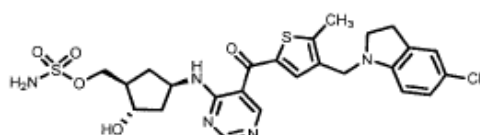
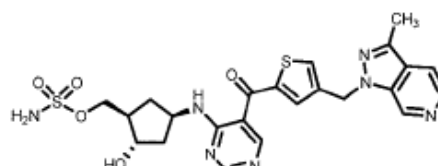
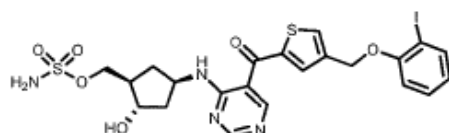
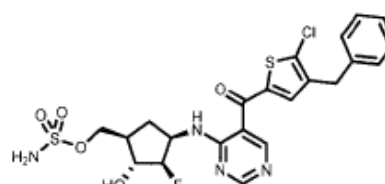
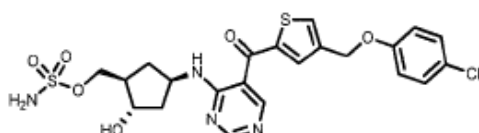
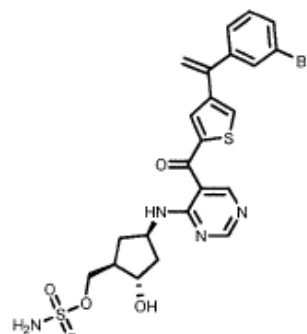
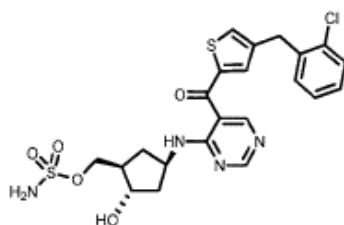
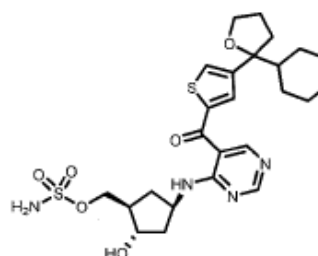


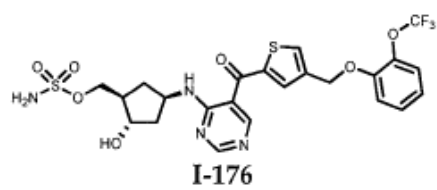
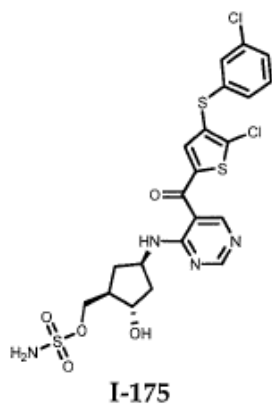
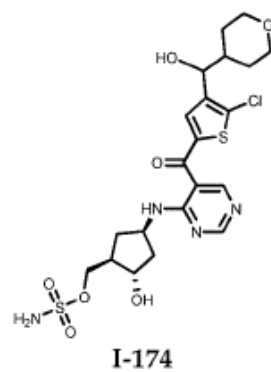
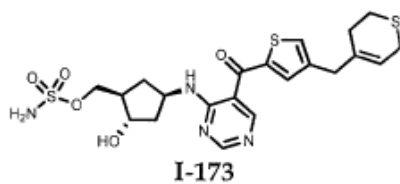
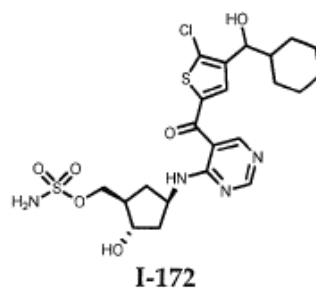
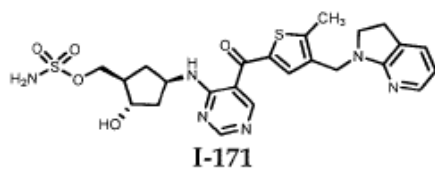
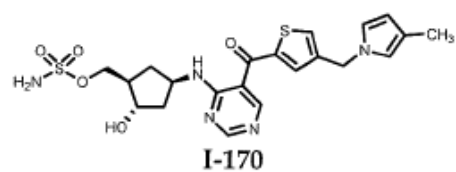
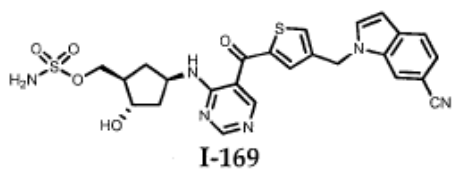
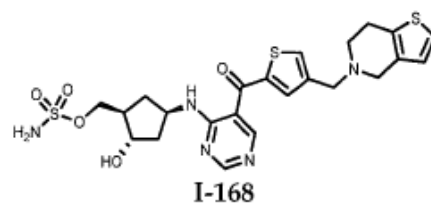
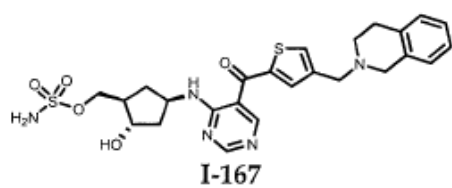
**I-121****I-122****I-123****I-124****I-125****I-126****I-127****I-128****I-129****I-130****I-131****I-132**

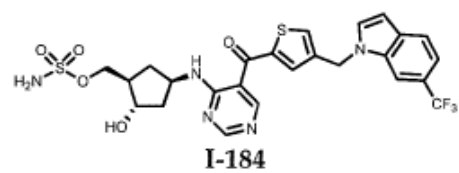
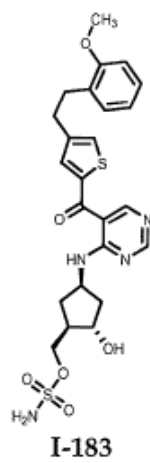
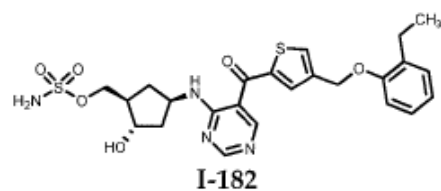
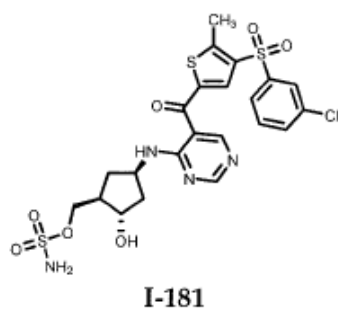
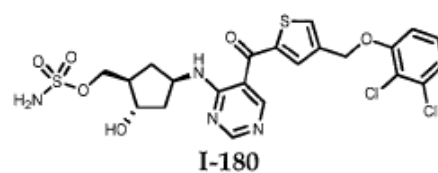
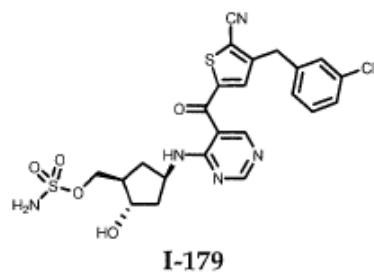
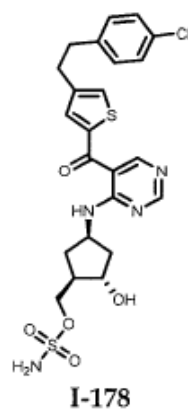
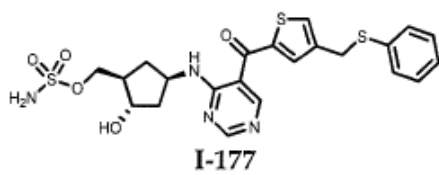


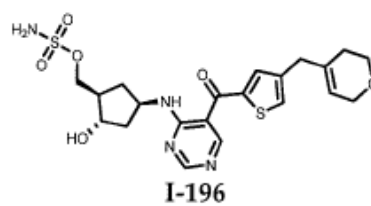
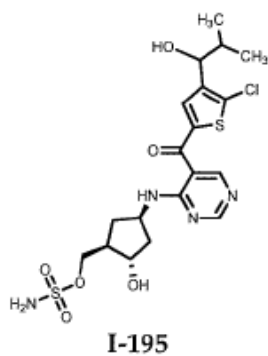
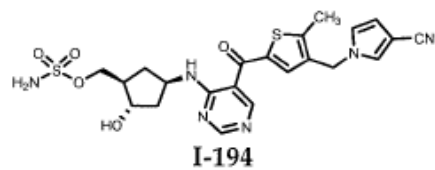
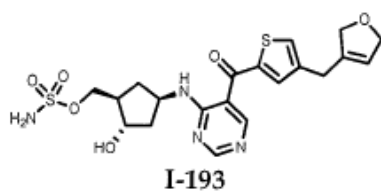
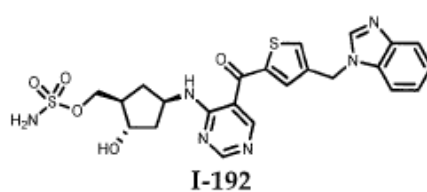
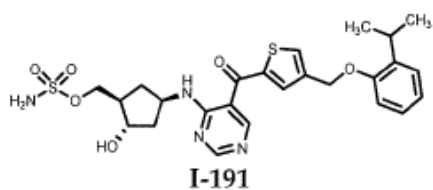
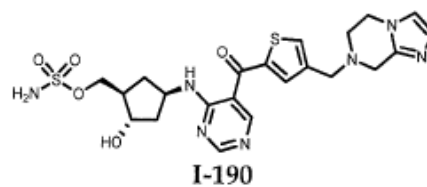
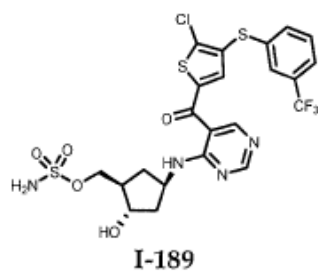
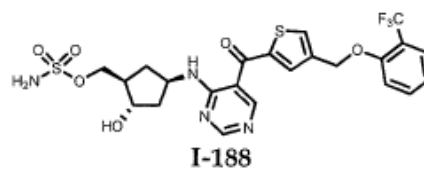
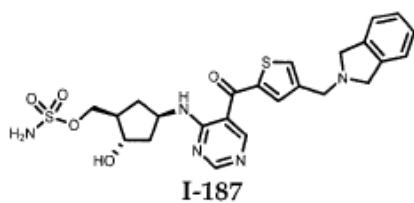
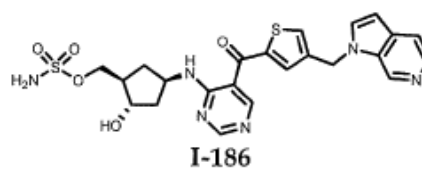
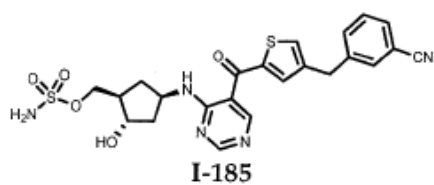
**I-141****I-142****I-143****I-144****I-145****I-146****I-147****I-148**

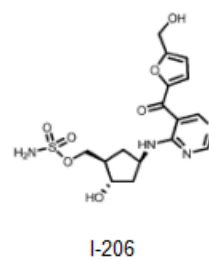
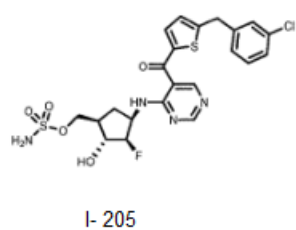
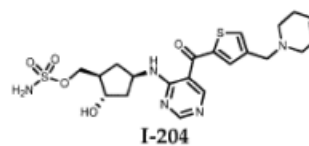
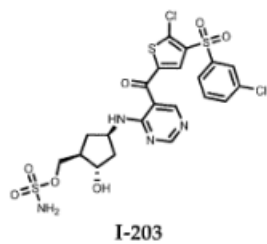
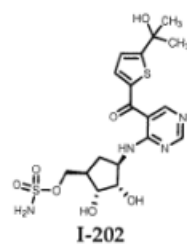
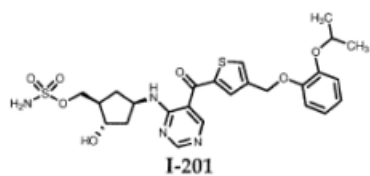
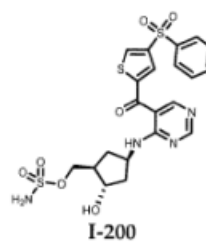
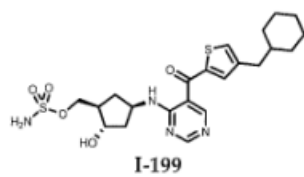
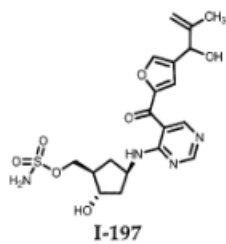
**I-149****I-150****I-151****I-151a****I-151b****I-152****I-153****I-153a****I-153b****I-154****I-155****I-156**

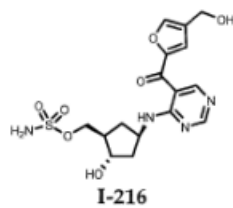
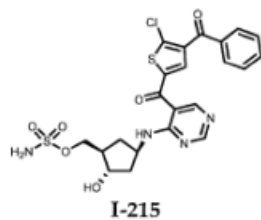
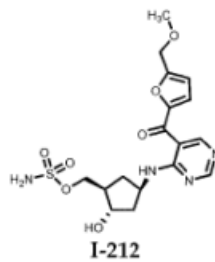
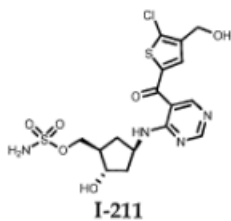
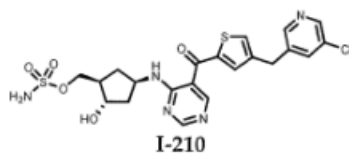
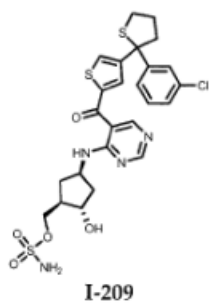
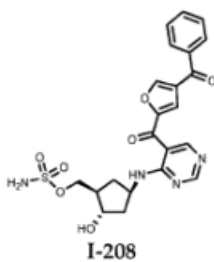
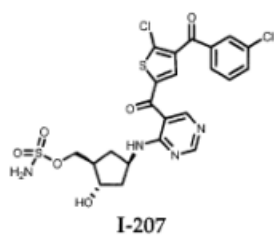
**I-157****I-158****I-159****I-160****I-161****I-162****I-163****I-164****I-165****I-166**

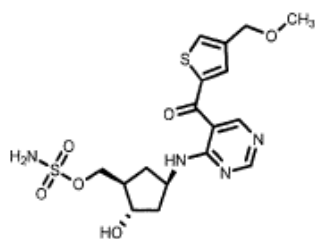
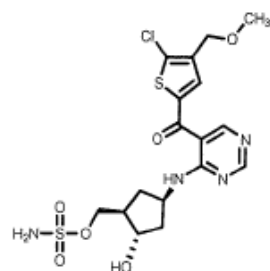
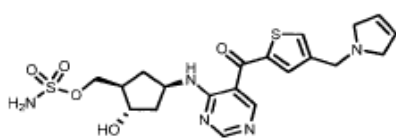
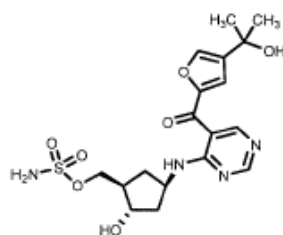
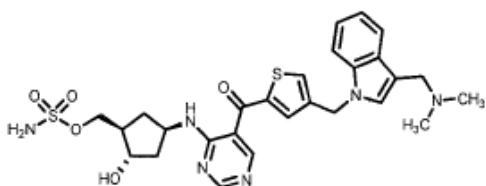
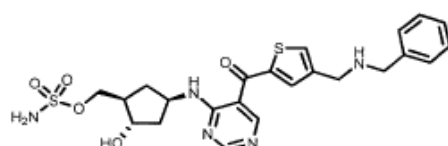
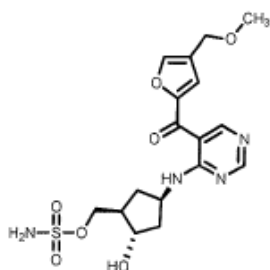
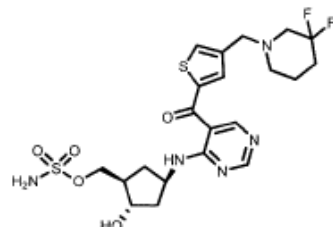
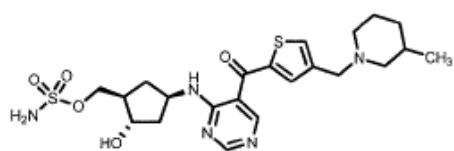
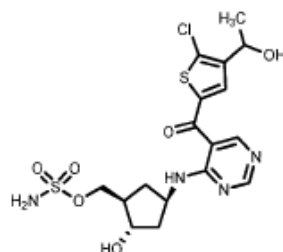


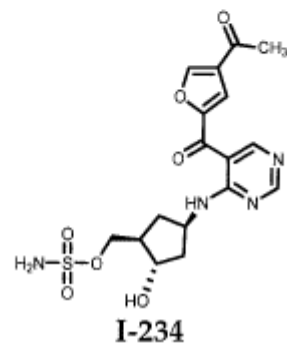
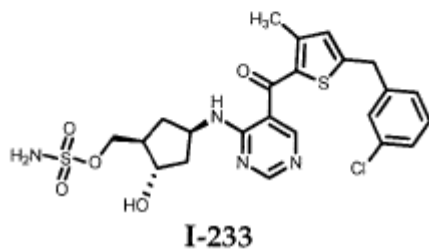
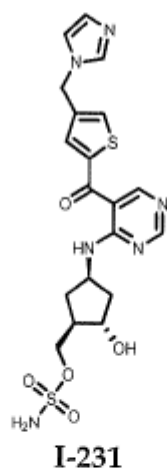
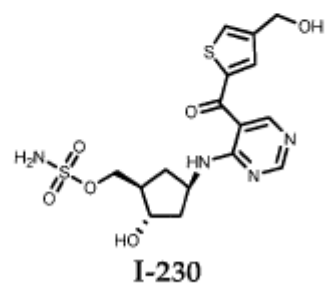
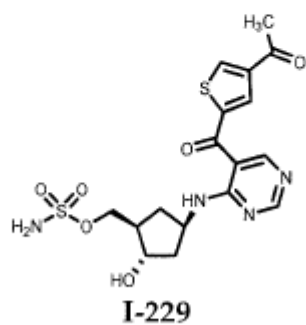
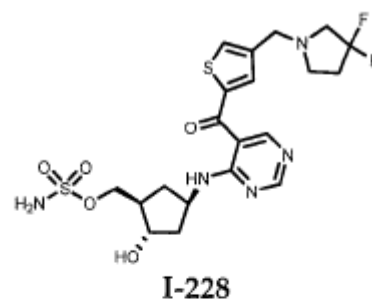
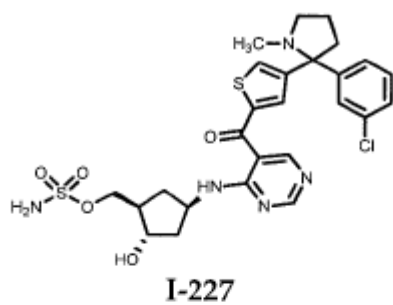


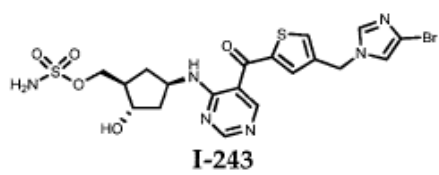
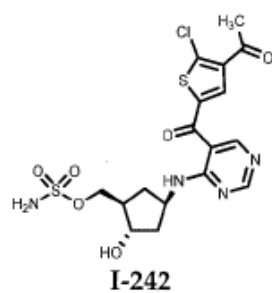
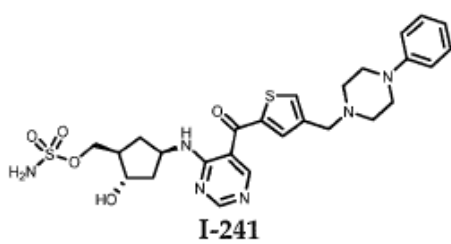
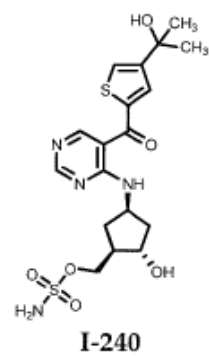
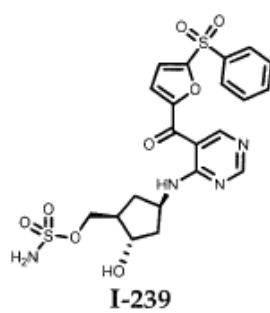
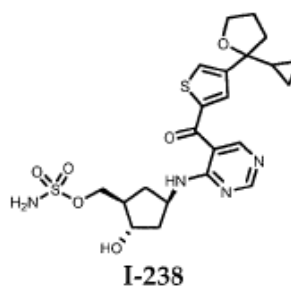
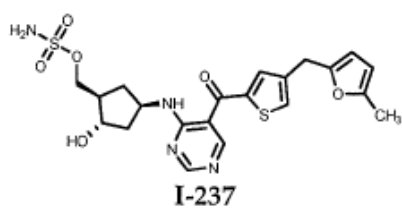
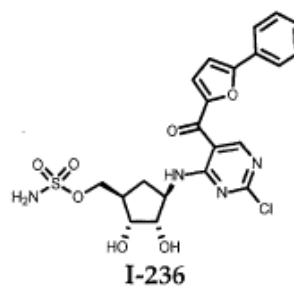
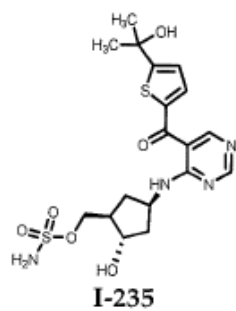


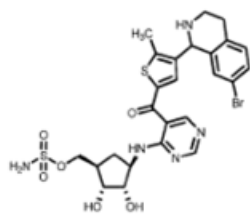




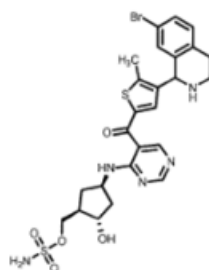
**I-217****I-218****I-219****I-220****I-221****I-222****I-223****I-224****I-225****I-226**



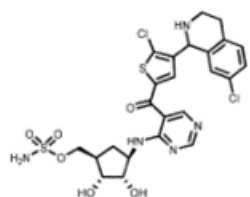




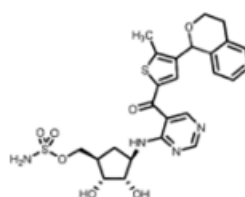
I-247a
I-247b



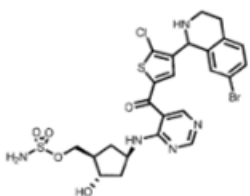
I-248a
I-248b



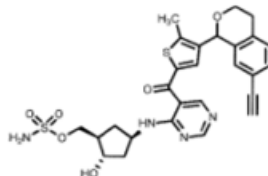
I-249a
I-249b



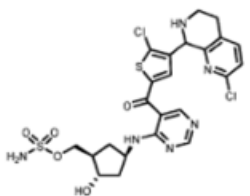
I-250
I-250a
I-250b



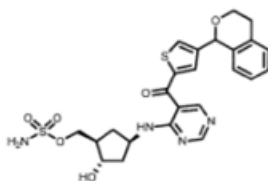
I-251
I-251a
I-251b



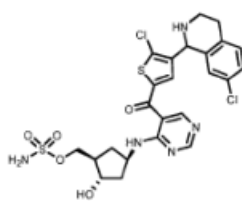
I-252
I-252a
I-252b



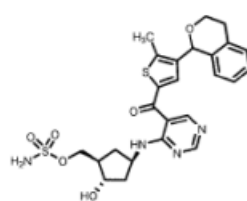
I-253
I-253a
I-253b



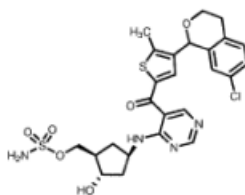
I-254
I-254a
I-254b



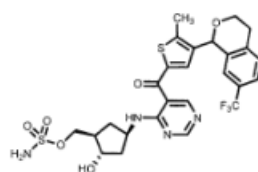
I-255a
I-255b



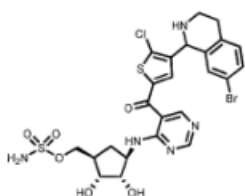
I-256
I-256a
I-256b



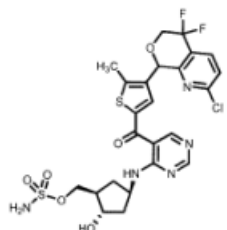
I-257
I-257a
I-257b



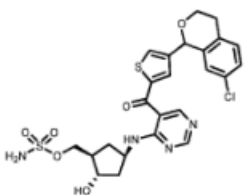
I-258
I-258a
I-258b



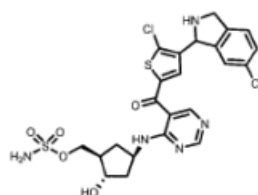
I-259
I-259a
I-259b



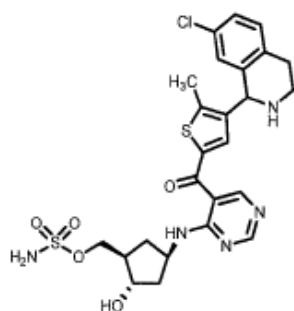
I-260
I-260a
I-260b



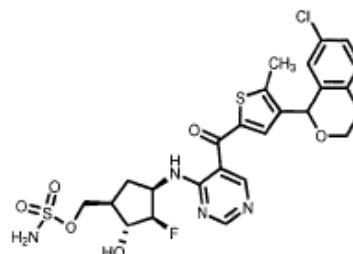
I-261
I-261a
I-261b



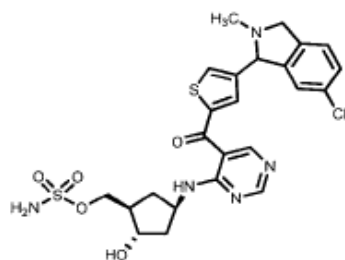
I-262
I-262a
I-262b



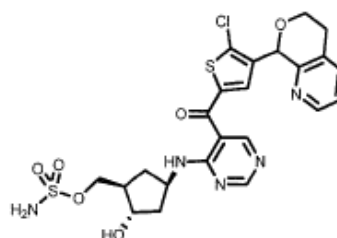
I-263a
I-263b



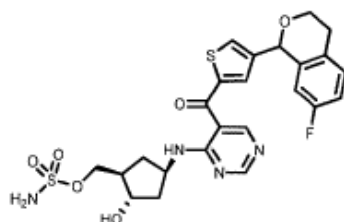
I-264
I-264a
I-264b



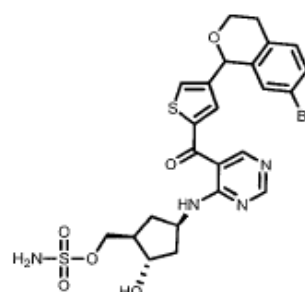
I-265
I-265a
I-265b



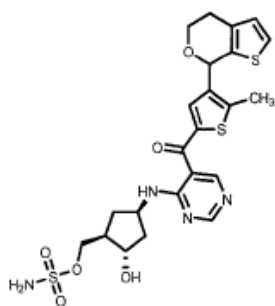
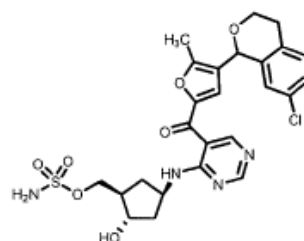
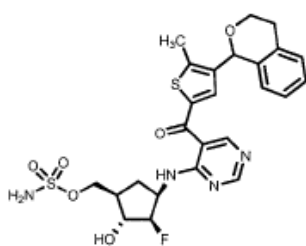
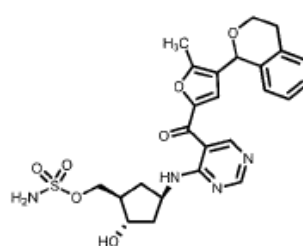
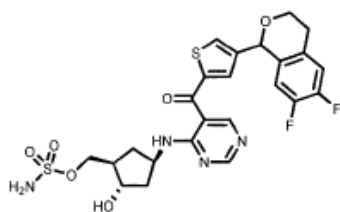
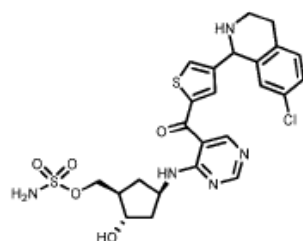
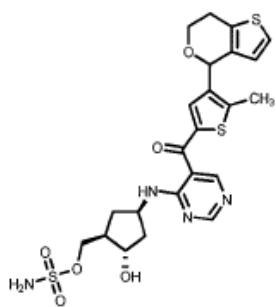
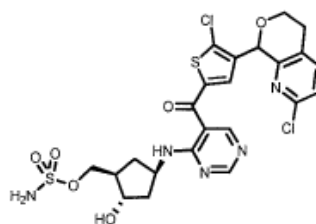
I-266
I-266a
I-266b

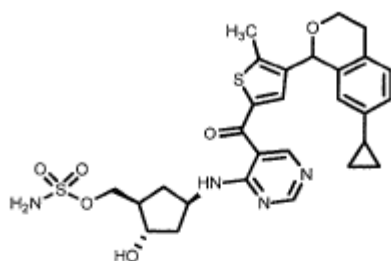


I-267
I-267a
I-267b

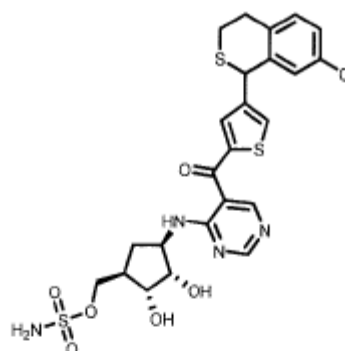


I-268
I-268a
I-268b

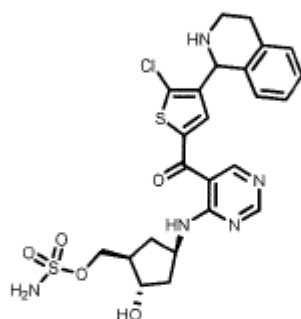
**I-269****I-269a****I-269b****I-270****I-270a****I-270b****I-271a****I-272a****I-272b****I-273 a****I-274****I-274a****I-274b****I-275****I-276****I-276a****I-276b**



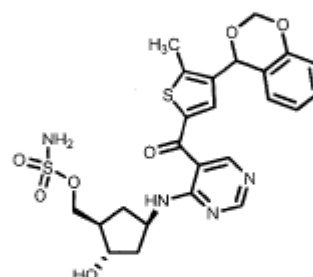
I-277
I-277a
I-277b



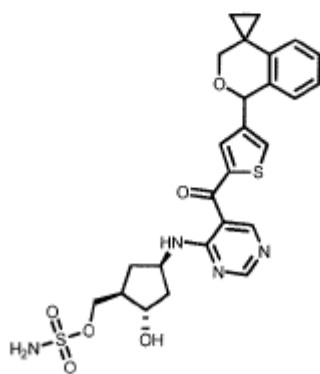
I-278
I-278a
I-278b



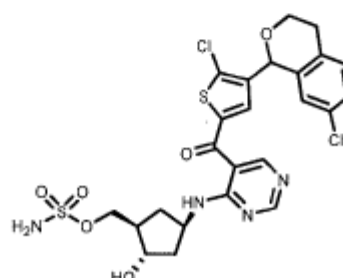
I-279
I-279a
I-279b



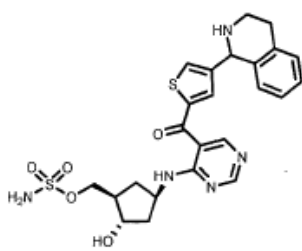
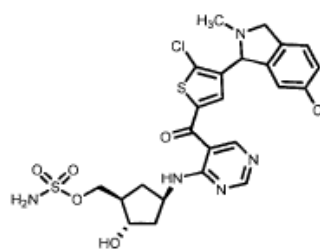
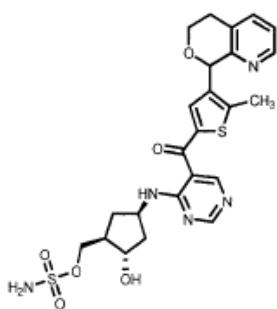
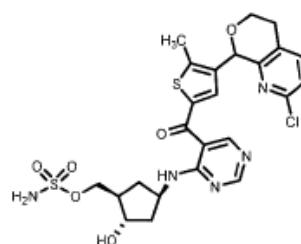
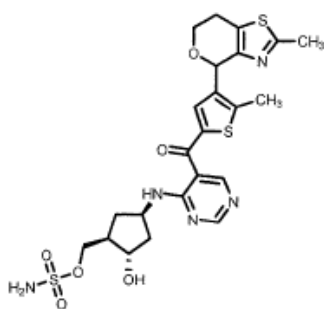
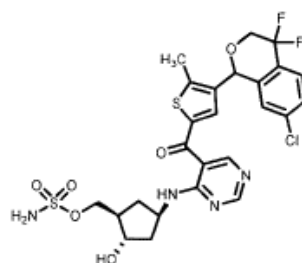
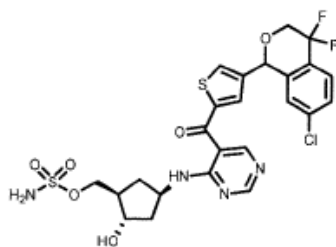
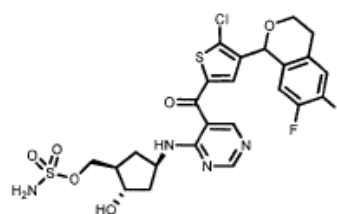
I-280
I-280a
I-280b

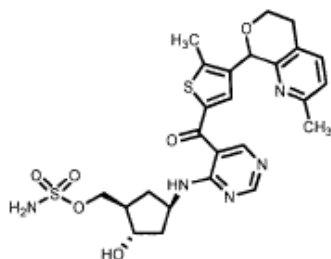
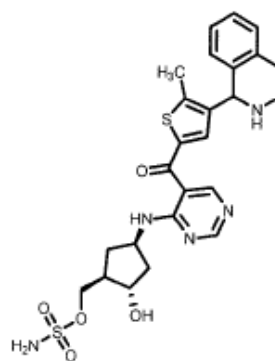
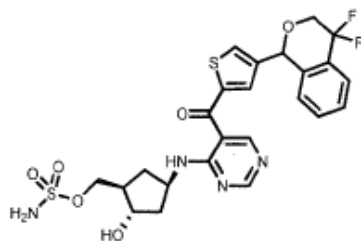
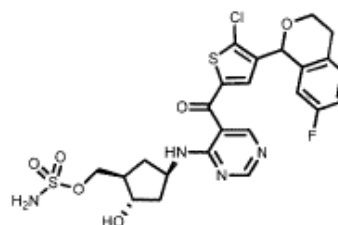
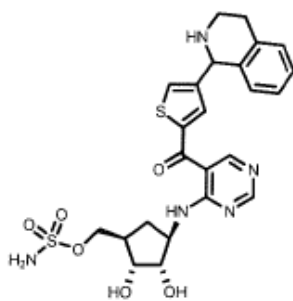
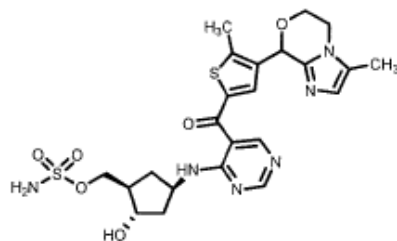


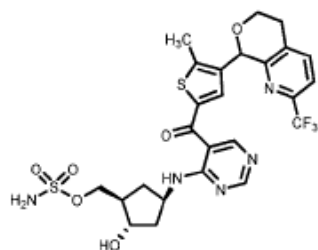
I-281
I-281a
I-281b



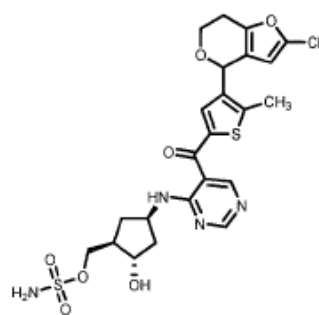
I-282
I-282a
I-282b

**I-283****I-283a****I-283b****I-284a****I-284b****I-285****I-285a****I-285b****I-286****I-286a****I-286b****I-287****I-287a****I-287b****I-288****I-289****I-289a****I-289b****I-290a****I-290b**

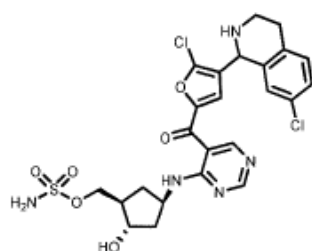
**I-291****I-291a****I-291b****I-292a****I-292b****I-293****I-293a****I-293b****I-294****I-294a****I-294b****I-295****I-296**



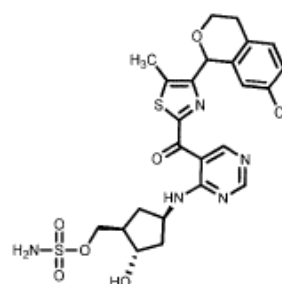
I-297
I-297a
I-297b



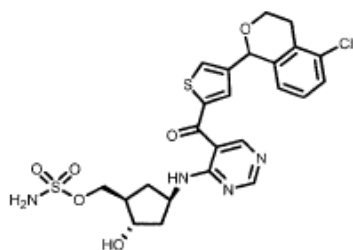
I-298
I-298a
I-298b



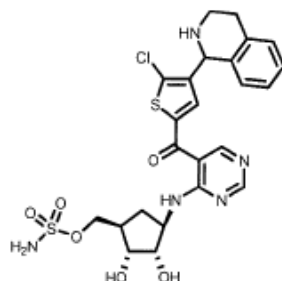
I-299
I-299a
I-299b



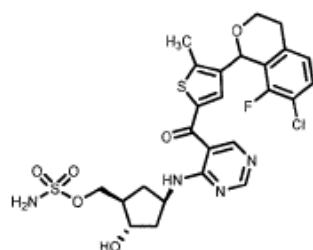
I-300a
I-300b



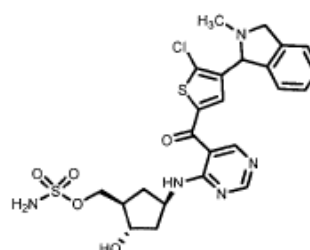
I-301
I-301a
I-301b



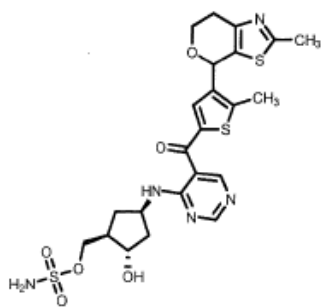
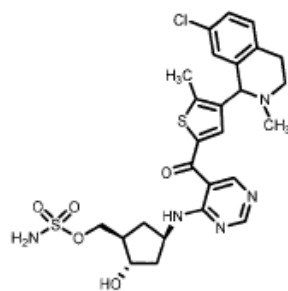
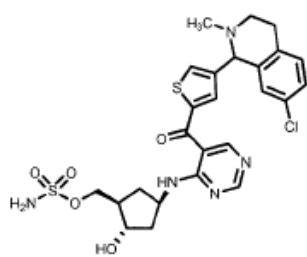
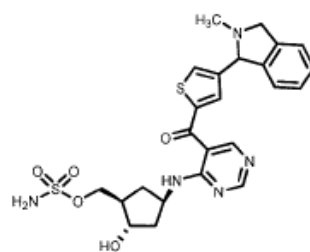
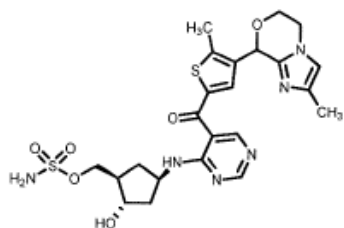
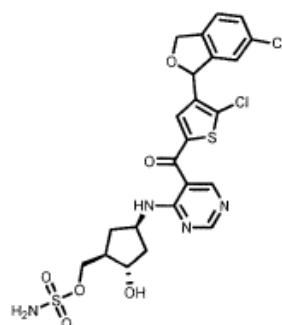
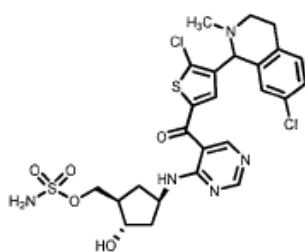
I-302

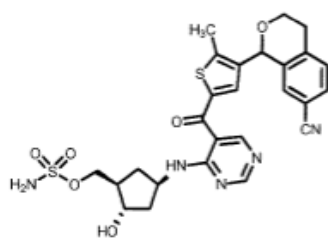
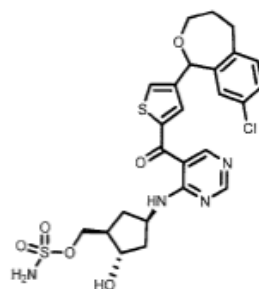
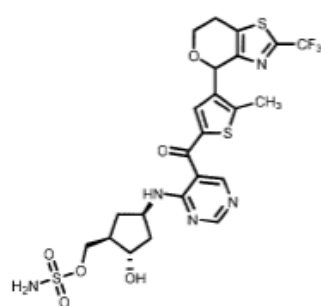
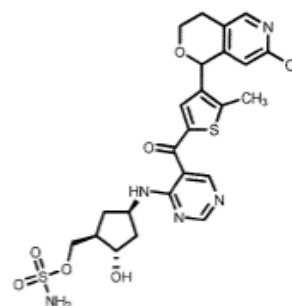
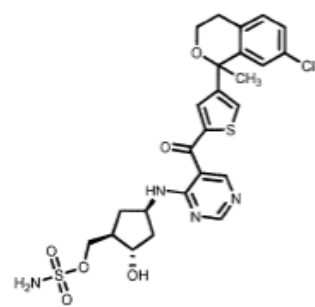
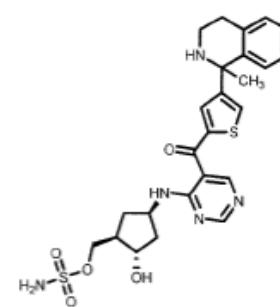


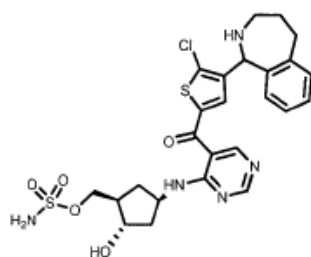
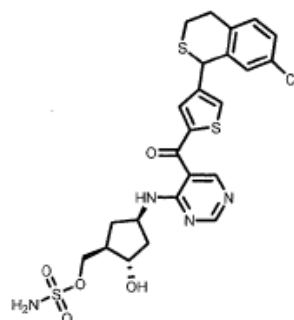
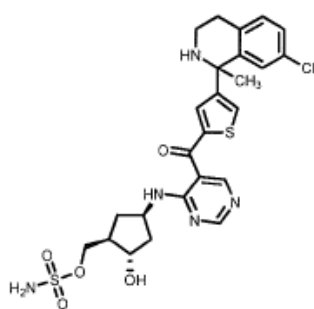
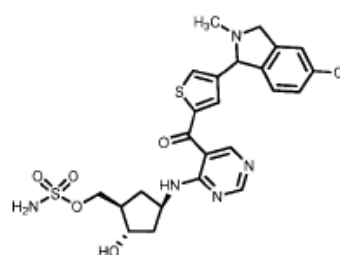
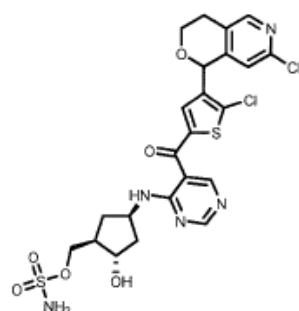
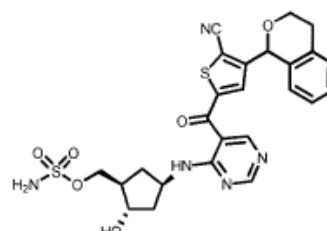
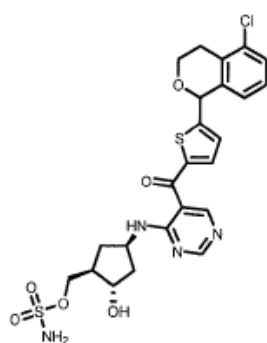
I-303

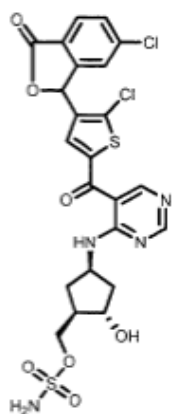
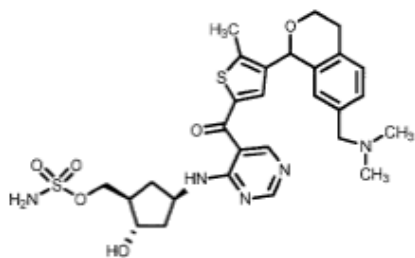
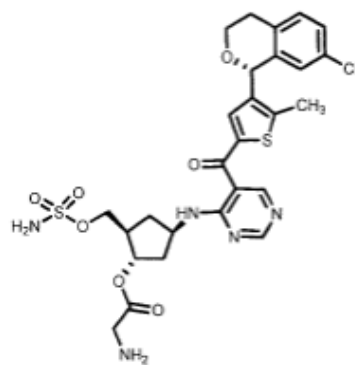
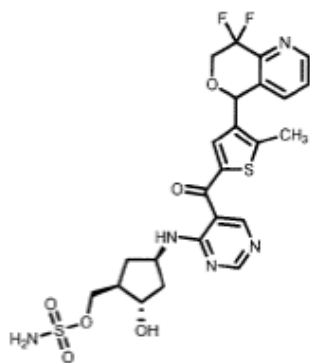
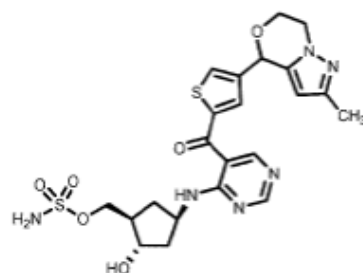


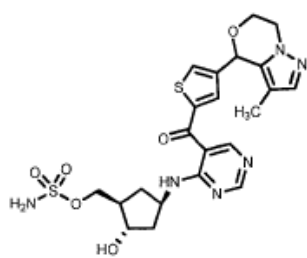
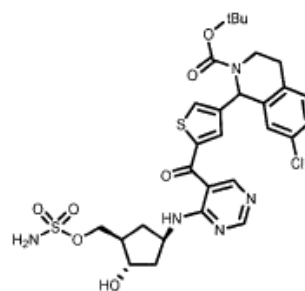
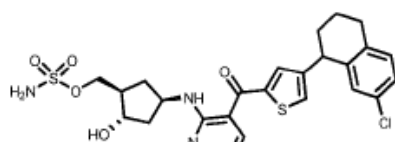
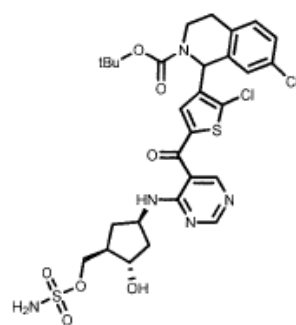
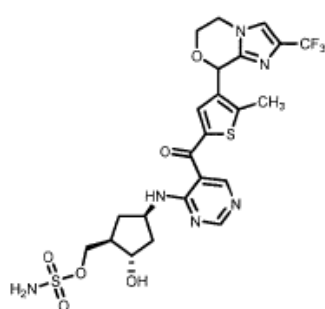
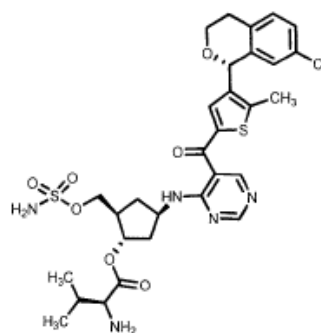
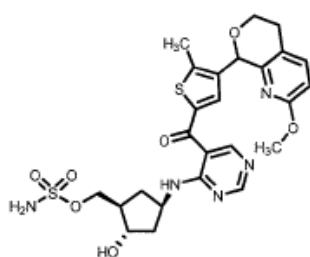
I-304

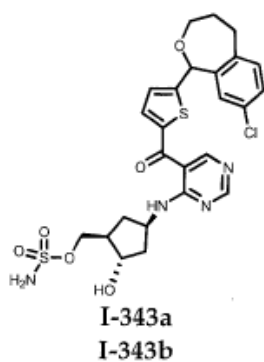
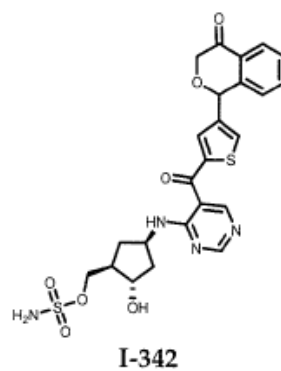
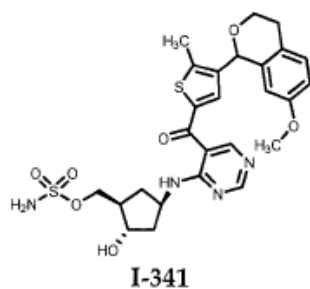
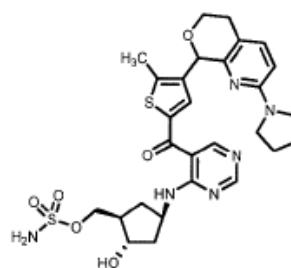
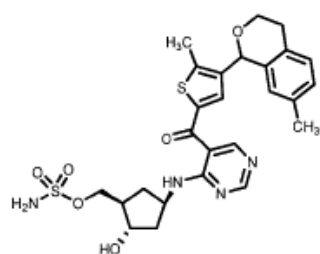
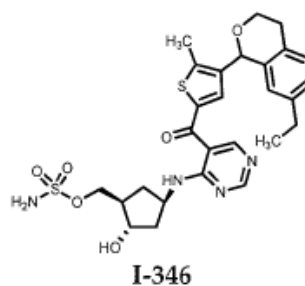
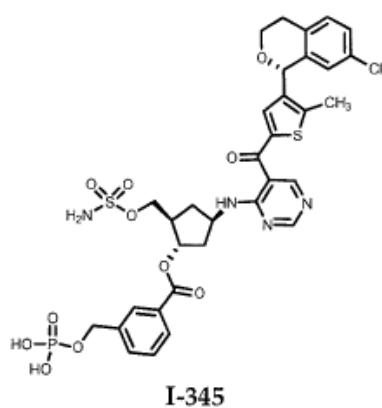
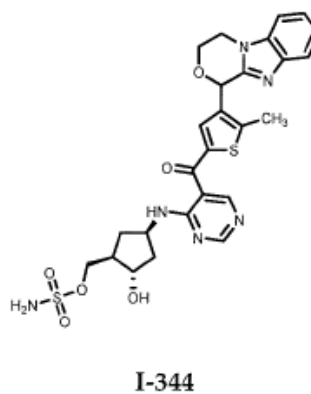
**I-305****I-305a****I-305b****I-306****I-307****I-307a****I-307b****I-308****I-309****I-310****I-310a****I-310b****I-311a****I-311b**

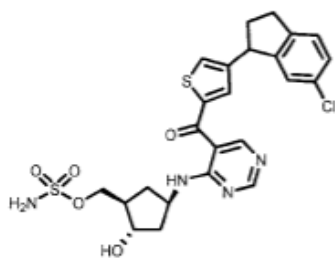
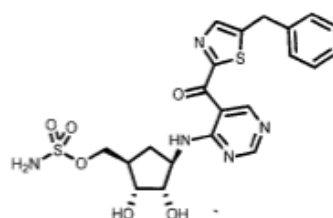
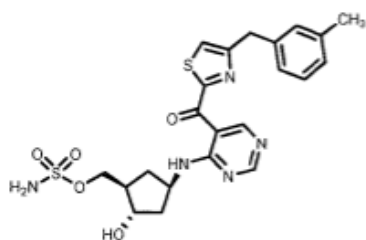
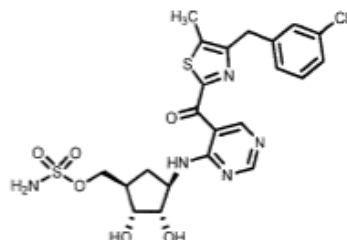
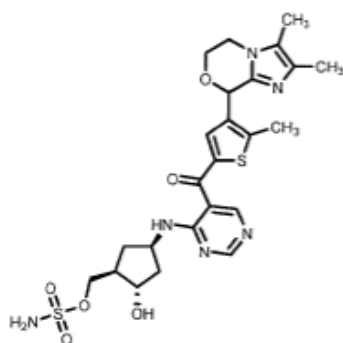
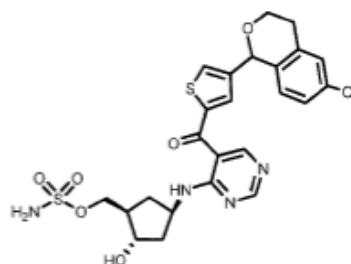
**I-313****I-314****I-314a****I-314b****I-315****I-316****I-317****I-318**

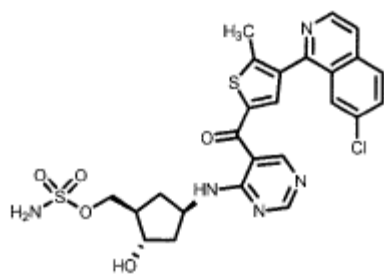
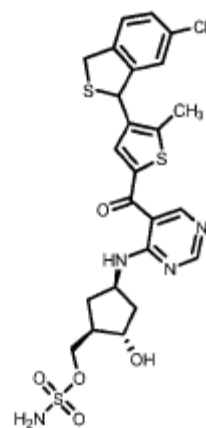
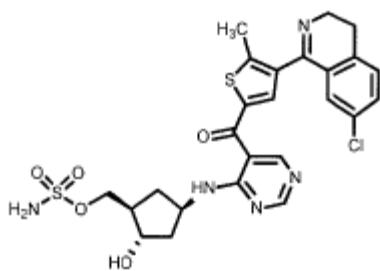
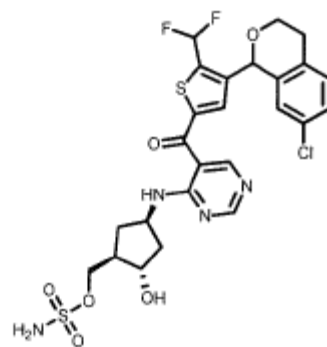
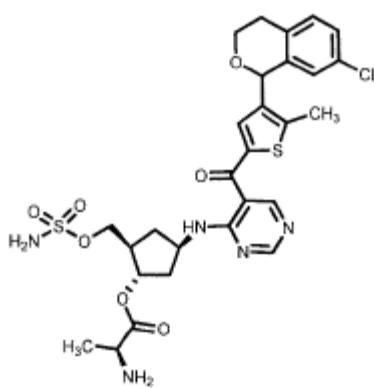
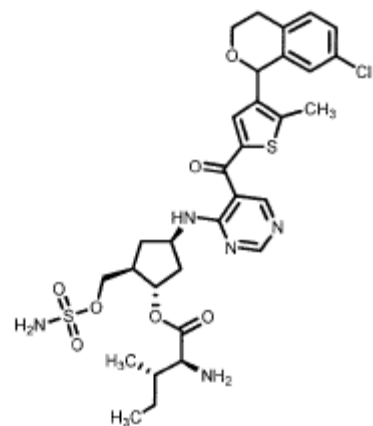
**I-319****I-320****I-320a****I-320b****I-321****I-322****I-323****I-324****I-325**

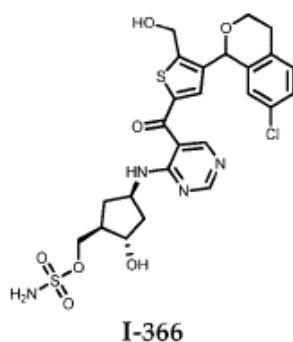
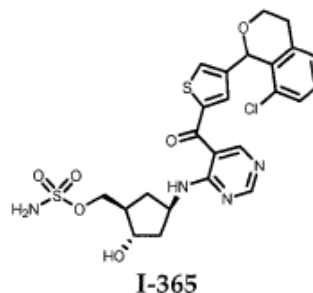
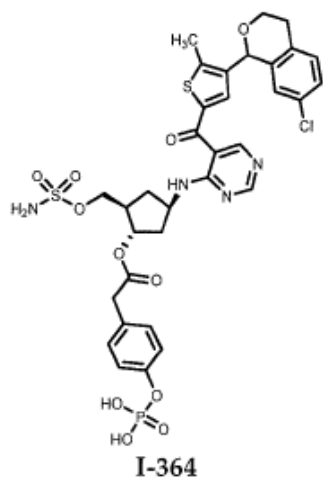
**I-327****I-329****I-330****I-331****I-332**

**I-333****I-334****I-335****I-335a****I-335b****I-336****I-337****I-338****I-339****I-339a****I-339b**

**I-343b**

**I-349****I-349a****I-349b****I-350****I-351****I-352****I-356****I-356a****I-356b****I-357**

**I-358****I-359a****I-359b****I-360****I-361****I-362****I-363**



[00184] As entidades químicas na Tabela 1 também podem ser identificadas pelos seguintes nomes químicos:

N.º do Composto	Nome
I-1	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila
I-1a	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila
I-1b	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-2	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-2a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-2b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-3	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-3a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-3b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-4	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-4a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-4b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-5	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-5a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-5b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-6	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-6a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-6b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-7	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-7a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-7b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-8	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-8a	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-8b	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-9	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-9a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-9b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-10	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-10a	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-10b	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-11	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-11a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-11b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-12	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-12a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-12b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-13	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-14a	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-14b	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-15	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-15a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-15b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-16a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-16b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-17	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-18	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-18a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-18b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-19	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-19a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-19b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-20a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-20b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-21	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(5-cloro-2-furil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(5-cloro-2-furil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-22	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-22a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-22b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-24a	sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-24b	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-25	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-25a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-25b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-26	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-(3-bromobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-27a	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-27b	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-28	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-28a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-28b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-29	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-29a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-29b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-30	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-30a	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-30b	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-31	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-32	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2S)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2R)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-32a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2S)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2R)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-32b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2S)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2R)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-33	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-34	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-bromobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-35	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-36	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-36a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-36b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-37	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4-iodo-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-38	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-38a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-38b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-39	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4-bromo-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-40	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-41	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2S)-tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2R)-tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-41a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2S)-tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2R)-tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-41b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2S)-tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2R)-tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-42	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-42a	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-42b	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-43	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-(3-clorobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-44	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-(3-clorobenzil)-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-45	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[5-metil-4-(3-metilbenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil}metila
I-46	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-47	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-47a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-47b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-48	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-49	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-50	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-51	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil}metila
I-52	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{4-(3-bromobenzil)-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil}metila

N.º do Composto	Nome
I-53	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-54	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-55	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-56	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-hidroxi(fenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-57	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-(3-metilbenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-58	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidróxi-1-feniletíl]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidróxi-1-feniletíl]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila
I-58a	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidróxi-1-feniletíl]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidróxi-1-feniletíl]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila
I-58b	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidróxi-1-feniletíl]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidróxi-1-feniletíl]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila
I-59	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-(3-bromobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-60	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-(3-metilbenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-61	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-62	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(3-iodobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila
I-63	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{(5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-metoxifenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{(5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-metoxifenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-64	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[4-(3-bromobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il)amino]-3-flúor-2-hidroxiciclopentil]metila
I-65	[(1R,2R,3R,4R)-3-flúor-2-hidróxi-4-[(5-[5-metil-4-(3-metilbenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila
I-66	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(5-cloro-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-67	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{(5-cloro-4-[(2R)-2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{(5-cloro-4-[(2S)-2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-68	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{(5-metil-4-[(R)-fenilsulfenil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{(5-metil-4-[(S)-fenilsulfenil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila
I-69	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{(5-metil-4-[(R)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfenil]-2-tienil}carbonil]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{(5-metil-4-[(S)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfenil]-2-tienil}carbonil]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila
I-70	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-etinilbenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-71	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(6-cloropiridin-2-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-72	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[5-cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-73a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-73b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-74	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-([5-({4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-75	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila
I-76	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-([4-(3-bromobenzil)-5-cloro-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-77	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-78	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-([5-({5-metil-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-79	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-clorobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-80	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-([5-({4-[(2-metoxifenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-81	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-([5-({4-[3-(metilsulfanil)benzil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-82	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-bromobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-83	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(6-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-84	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-([4-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-85	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-hidroxi(2-metoxifenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-hidroxi(2-metoxifenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-86	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(2-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(2-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-87	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-(5-benzil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino]-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-88	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-benzil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-89	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(3-clorobenzil)-5-flúor-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-90	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-90a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-90b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-91	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[[4-(fenoximetil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-92	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[[4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-93	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-clorobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-94	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-95	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-96	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-97	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(3-fluorobenzil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-98	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(2-bromofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-99	{{(1R,2R,3R,4R)-3-flúor-2-hidróxi-4-[(5-{{4-(3-iodobenzil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-100	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[1-(3-clorofenil)vinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-101	{{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{4-(3-bromobenzil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila
I-102	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-102a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-102b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-103	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-tienil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-tienil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-104	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-([4-(3,4-diclorobenzil)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-105	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(3-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila
I-106	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila
I-106a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila
I-106b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila
I-107	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-([5-cloro-4-(3-clorobenzil)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-108	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-([4-(2-feniletíl)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila
I-109	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-([5-metil-4-(1H-pirazol-1-il)metil]-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-110	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-111	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-etilbenzil)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-112	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-5-cloro-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-113	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-(difluorometóxi)benzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-114	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(1H-indol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila
I-115	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-benzil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil}metila
I-116	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(2S)-2-(ciclo-hex-1-en-1-il)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(2R)-2-(ciclo-hex-1-en-1-il)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-117	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-117a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-117b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-118	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-bromo-4-(3-clorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-119	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino)ciclopentil}metila

N.º do Composto	Nome
I-120	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(3-clorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-121	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(2S)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(2R)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-122	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-[(R)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-[(S)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-123	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[[4-(3-metoxibenzil)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-124	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2-cianofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-125	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(6-cloro-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-126	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-127	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-(5-benzil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-128	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(6-ciano-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-129	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2-clorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-130	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(4-[(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-131	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2-metilfenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-132	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(6-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-134	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-[[5-(5-fenil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-135	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-135a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-135b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-136	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidróxi-2-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidróxi-2-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-137	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[5-metil-4-(fenilsulfanil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil}metila
I-138	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(3-clorofenil)(metil)amino]metil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-139	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-(4,5-dibenzil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-140	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[(4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-141	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-142	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[(5-(3-clorobenzil)-4-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-143	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(3-clorofenil)sulfanil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-144	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-dibenzil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-145	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(5-metil-4-{3-(trifluorometil)fenil}sulfanil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-146	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[2-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-147	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{(2-clorofenil)sulfanil}metil]-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-148	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[4-bromo-2-ciano-1H-pirrol-1-il]metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-149	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-cloro-4-[(R)-(2,5-diclorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-cloro-4-[(S)-(2,5-diclorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-150	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-cloro-4-[(1R)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-yn-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({5-cloro-4-[(1S)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-151	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-cloro-5-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-cloro-5-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-151a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-cloro-5-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-cloro-5-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-151b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-cloro-5-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-cloro-5-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-152	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-153	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-153a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-153b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-154	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetra-hidro-2H-piran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetra-hidro-2H-piran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-155	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(2,3-diclorobenzil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-156	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2-etoxifenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-157	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-(4-clorobenzil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-158	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-[5-(2-clorofenil)-2-furoil]pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila
I-159	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-160	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-161	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(2-iodofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-162	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidroxiciclopentil]metila
I-163	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4-clorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-164	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[1-(3-bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-165	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(2-clorobenzil)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-166	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-ciclo-hexiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-ciclo-hexiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-167	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)metil]-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-168	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(6,7-di-hidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)metil]-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-169	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(6-ciano-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-170	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(3-metil-1H-pirrol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-171	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(2,3-di-hidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil]-5-metil-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-172	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-ciclo-hexil(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-ciclo-hexil(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila
I-173	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[[4-(3,6-di-hidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-174	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(R)-hidroxi(tetra-hidro-2H-piran-4-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(S)-hidroxi(tetra-hidro-2H-piran-4-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-175	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-176	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(4-[(2-(trifluorometóxi)fenóxi]metil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-177	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(fenilsulfanil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-178	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[2-(4-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-179	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-clorobenzil)-5-ciano-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-180	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2,3-diclorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-181	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-182	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2-etilfenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-183	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-184	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(4-[[6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-185	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-(3-cianobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-186	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-({4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-187	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-(1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-188	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(4-[(2-(trifluorometil)fenóxi]metil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-189	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfanil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-190	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilmetil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-191	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2-isopropilfenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-192	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-193	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-di-hidrofuran-3-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-194	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-ciano-1H-pirrol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-195	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilpropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilpropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-196	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-197	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila
I-199	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(ciclo-hexilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-200	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(fenilsulfonil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil}metila
I-201	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2-isopropoxifenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-202	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-[(5-{[5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil}metila
I-203	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-204	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metila

N.º do Composto	Nome
I-205	{{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[5-(3-clorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila
I-206	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{5-[5-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-207	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-208	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{5-(4-benzoil-2-furoil)pirimidin-4-il}amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-209	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2S)-2-(3-clorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-2,3'-bitiofen-5'-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2R)-2-(3-clorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-2,3'-bitiofen-5'-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-210	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-{[5-cloropiridin-3-il]metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-211	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-212	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{5-[5-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-215	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-benzoil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-216	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{5-[4-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-217	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila
I-218	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-219	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-220	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{5-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-221	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-{(3-{[dimetilamino]metil]-1H-indol-1-il}metil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-222	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{5-[(4-{[benzilamino]metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-223	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-224	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
I-225	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-226	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
I-227	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
I-228	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
I-229	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-acetil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
I-230	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[(4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-231	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[(4-(1H-imidazol-1-il)metil]-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-233	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[(5-(3-clorobenzil)-3-metil-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
I-234	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-acetil-2-furoil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
I-235	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[(5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-236	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{2-cloro-5-(5-fenil-2-furoil)pirimidin-4-il}amino)-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-237	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-238	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2S)-2-ciclopropiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(2R)-2-ciclopropiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila
I-239	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[5-(fenilsulfonil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila
I-240	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-241	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-242	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-acetil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxíciclopentil]metila
I-243	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4-bromo-1H-imidazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila
I-247a	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-247b	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-248a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-248b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-249a	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-249b	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-250	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-250a	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-250b	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-251	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-251a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-251b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-252	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-252a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-252b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-253	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-253a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-253b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-254	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-254a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-254b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-255a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-255b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-256	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-256a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-256b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-257	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-257a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-257b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-258	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-258a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-258b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila
I-259	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-259a	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-259b	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-260	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,5-diflúor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,5-diflúor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila
I-260a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,5-diflúor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,5-diflúor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-260b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,5-difluor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,5-difluor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-261	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-261a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-261b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-262	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-262a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-262b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-263a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-263b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-264	[(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila e [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila
I-264a	[(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila ou [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila
I-264b	[(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila ou [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila
I-265	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-265a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-265b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-266	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-266a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-266b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-267	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-267a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-267b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-268	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-268a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-268b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-269	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(7S)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(7R)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-269a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(7S)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(7R)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-269b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(7S)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(7R)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-270	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
I-270a	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila

N.º do Composto	Nome
I-270b	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-271a	sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila ou sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila
I-272a	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-272b	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-273	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6,7-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6,7-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-274	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-274a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-274b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-275	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4S)-6,7-di-hidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4R)-6,7-di-hidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-276	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-276a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-276b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-277	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-277a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-277b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-278	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-278a	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-278b	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila
I-279	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-279a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxíciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-279b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-280	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4R)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4S)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-280a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4R)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4S)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-280b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4R)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(4S)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-281	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1'R)-1'H-spiro[ciclopropano-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1'S)-1'H-spiro[ciclopropano-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila
I-281a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1'R)-1'H-spiro[ciclopropano-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1'S)-1'H-spiro[ciclopropano-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila
I-281b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1'R)-1'H-spiro[ciclopropano-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1'S)-1'H-spiro[ciclopropano-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-282	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-282a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-282b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-283	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila
I-283a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila
I-283b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila
I-284a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-284b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-285	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-285a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-285b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-286	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-286a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-286b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-287	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-287a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-287b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-288	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-289	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-289a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-289b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-290a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6,7-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6,7-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-290b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6,7-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6,7-difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-291	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-291a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-291b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-292a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-292b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-293	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-293a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-293b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-294	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-294a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-294b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-295	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-296	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-3-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-3-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-297	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-297a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-297b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-298	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4R)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4S)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-298a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4R)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4S)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-298b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4R)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(4S)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-299	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-299a	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-299b	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila ou Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-300a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-300b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-301	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-301a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-301b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-302	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-303	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-8-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-8-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-304	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-305	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-305a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-305b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-306	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-307	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-307a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-307b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-308	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-309	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-310	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-310a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-310b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila
I-311a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-311b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-313	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-ciano-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-ciano-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-314	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-314a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-314b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-315	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4S)-2-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(4R)-2-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-316	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-317	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-318	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-319	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-320	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-320a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-320b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-321	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-322	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-5-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-5-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-323	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-324	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-ciano-4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-ciano-4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-325	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1R)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1S)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-327	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-3-oxo-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-3-oxo-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-329	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(1R)-7-[(dimetilamino)metil]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(1S)-7-[(dimetilamino)metil]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila
I-330	aminoacetato de (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila

N.º do Composto	Nome
I-331	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(5R)-8,8-difluor-7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(5S)-8,8-difluor-7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-332	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-333	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4S)-3-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4R)-3-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-334	(1R)-7-cloro-1-(5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil]-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila e (1S)-7-cloro-1-(5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil]-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila
I-335	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-335a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-335b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-336	(1R)-7-cloro-1-(2-cloro-5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil)-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila e (1S)-7-cloro-1-(2-cloro-5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil)-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila
I-337	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-338	(2S)-2-amino-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila
I-339	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(8S)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(8R)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-339a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(8S)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(8R)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-339b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(8S)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(8R)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-341	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-342	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1R)-4-oxo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(1S)-4-oxo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila
I-343a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-343b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-344	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazol-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazol-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
I-345	3-[(fosfono-óxi)metil]benzoato de (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila

N.º do Composto	Nome
I-346	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-etil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-etil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-347	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({5-metil-4-[(1R)-7-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({5-metil-4-[(1S)-7-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila
I-348	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({5-metil-4-[(8R)-2-(pirrolidin-1-il)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-({5-metil-4-[(8S)-2-(pirrolidin-1-il)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila
I-349	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-349a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-349b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-350	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-[(5-benzil-1,3-tiazol-2-il)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila
I-351	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{5-{{4-(3-metilbenzil)-1,3-tiazol-2-il}carbonil}pirimidin-4-il}amino}ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-352	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-di-hidrox ciclopentil}metila
I-353	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila
I-354	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-di-hidrox ciclopentil}metila
I-355	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-355a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-355b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-356	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-356a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

N.º do Composto	Nome
I-356b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(8S)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-357	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-358	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-(7-cloroisoquinolin-1-il)-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-359a	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-359b	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-360	Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-(7-cloro-3,4-di-hidroisoquinolin-1-il)-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila
I-361	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(difluorometil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(difluorometil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila
I-362	(2S)-2-aminopropanoato de (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila
I-363	(2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoato de (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila

N.º do Composto	Nome
I-364	[4-(fosfono-óxi)fenil]acetato de (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-[(sulfamoióxi)metil]ciclopentila
I-365	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-8-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-8-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila
I-366	Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il](metil)amino)-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il](metil)amino)-2-hidroxíciclopentil]metila

[00185] Será apreciado que as entidades químicas desta divulgação podem ser derivatizadas em grupos funcionais para fornecer derivados de profármaco que são capazes de conversão de volta para as entidades químicas parentes *in vivo*. Exemplos desses profármacos incluem os derivados metabolicamente lábeis e fisiologicamente aceitáveis. Mais especificamente, o profármaco da entidade química da presente divulgação é um éter ou éster do grupo -OH da entidade química. Profármacos de acordo com esta divulgação incluem aqueles em que R^b é $-C(O)-R^{bx}$, em que R^{bx} tem os valores aqui descritos, como discutido acima. Além disso, várias abordagens para o fornecimento de profármacos são conhecidas por especialistas na técnica, como descrito em, por exemplo, Li et al., "Prodrugs of Nucleoside Analogues for Improved Oral Absorption and Tissue Targeting," *J. Pharm. Sci.* 97, 1109-34 (2008); Rautio et al., "Prodrugs: design and clinical applications," *Nat. Rev. Drug Discovery* 7, 255-270 (2008); e Rautio, *Prodrugs and Targeted Delivery*, Wiley-VCH (2011) (ISBN-10: 3527326030).

[00186] Conforme usado aqui, "cristalino" refere-se a um sólido no qual os átomos, moléculas ou íons constituintes são embalados em um padrão tridimensional de repetição ordenado regularmente contendo uma estrutura química altamente regular. Em particular, um composto ou sal cristalino pode ser produzido como uma ou mais formas cristalinas. Para os fins deste pedido, os termos "forma cristalina" e "polimorfo" são sinônimos; os termos distinguem entre cristais que possuem diferentes propriedades (por exemplo, diferentes padrões XRPD, diferentes resultados de varredura DSC). Pseudopolimorfos são normalmente diferentes solvatos de um material, e, portanto, as propriedades de pseudopolimorfos diferem um do outro. Assim, cada polimorfo e pseudopolimorfo distinto é considerado uma forma cristalina distinta aqui.

[00187] "Substancialmente cristalino" refere-se aos compostos ou sais que são pelo menos de um peso percentual cristalino particular. Em algumas modalidades, o composto ou sal é substancialmente cristalino. Exemplos de uma forma cristalina ou substancialmente cristalina incluem uma única forma cristalina ou uma mistura de diferentes formas cristalinas. Percentuais de peso particulares incluem 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% e 99,9%. Em algumas modalidades, substancialmente cristalino refere-se aos compostos ou sais que são pelo menos 70% cristalinos. Em algumas modalidades, substancialmente cristalino refere-se aos compostos ou sais que são pelo menos 80% cristalinos. Em algumas modalidades, substancialmente cristalino refere-se aos compostos ou sais que são pelo menos 85% cristalinos. Em algumas modalidades, substancialmente cristalino refere-se aos compostos ou sais que são pelo menos 90% cristalinos. Em algumas modalidades, substancialmente cristalino refere-se aos compostos ou sais que são

pelo menos 95% cristalinos.

[00188] O termo "hidrato" inclui, por exemplo, hemi-hidratos, mono-hidratos, sesqui-hidratos, di-hidratos e tri-hidratos. Em algumas modalidades, um hidrato, como um sesqui-hidrato, pode ser preparado por cristalização de uma entidade química divulgada aqui a partir de etanol/água destilada. Em algumas modalidades, um hidrato pode ser preparado por cristalização de uma entidade química aqui divulgada a partir de tampão de citrato aquoso 50 mM a cerca de pH 4,5.

[00189] O termo "semeadura" refere-se à adição de material cristalino para uma solução ou mistura para iniciar a cristalização.

[00190] Algumas modalidades são direcionadas para compostos ou sais em que pelo menos um percentual particular em peso do composto ou sal é cristalino. Algumas modalidades são direcionadas para um composto ou sal em que pelo menos um percentual particular em peso do composto ou sal é cristalino. Percentuais de peso particulares incluem 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% e 99,9%. Quando um percentual particular em peso do composto ou sal é cristalino, o restante do composto ou sal é a forma amorfa do composto ou sal. Quando um percentual particular em peso do composto ou sal é de uma forma cristalina designada, o restante do composto ou sal é alguma combinação da forma amorfa do composto ou sal e uma ou mais formas cristalinas do composto ou sal excluindo a forma cristalina designada.

[00191] Quando uma forma cristalina de um composto ou sal é identificada usando uma ou mais temperaturas de um perfil DSC (por exemplo, início de transição endotérmica, derretimento, etc.), cada um dos valores de temperatura é entendido para significar o valor dado $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

[00192] Quando uma forma cristalina de um composto ou sal é

identificada usando um ou mais picos de um padrão raman expressos em cm^{-1} , entende-se para significar o dado valor $\pm 0,2 \text{ cm}^{-1}$, salvo se expresso de forma diferente.

[00193] *Formas de estado sólido de I-257b.* É fornecida aqui uma variedade de informações características, que são suficientes, mas nem tudo que é necessário, para descrever a Forma 1 cristalina de composto anidro I-257 ("I-257b Forma 1")

[00194] A Figura 1 mostra um padrão de difração de pó de raio-x (XRPD) da Forma 1 do composto I-257b obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$. Os picos identificados na Figura 1 incluem os listados na tabela abaixo.

Ângulo (2 Teta)°	Intensidade Relativa
7,0	2,7%
9,4	5,6%
10,2	7,5%
13,0	13,4%
14,5	62,5%
17,5	10,5%
18,2	15,4%
18,6	96,8%
19,1	29,0%
20,7	41,5%
21,4	23,8%
21,7	74,8%
22,6	53,9%
24,0	30,0%
24,8	19,1%
25,2	100,0%
25,8	27,2%
26,7	12,6%
27,0	5,9%
27,9	38,0%
29,1	2,7%

[00195] Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico em ângulo 2θ de $25,2^\circ$. Em

algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $25,2^\circ$ e $18,6^\circ$. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $25,2^\circ$, $21,7^\circ$, $18,6^\circ$ e $14,5^\circ$. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $25,2^\circ$, $21,7^\circ$, $18,6^\circ$, $14,5^\circ$, $22,6^\circ$, $20,7^\circ$ e $27,9^\circ$. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $25,2^\circ$, $21,7^\circ$, $18,6^\circ$, $14,5^\circ$, $22,6^\circ$, $20,7^\circ$, $27,9^\circ$, $24,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,8^\circ$ e $21,4^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,1^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,2^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,3^\circ$. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD substancialmente conforme mostrado na Figura 1.

[00196] Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $14,5 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $4,1^\circ$, $7,2^\circ$, e $10,7^\circ$ em relação ao pico de referência. O termo "pico de referência" refere-se a um pico no difratograma XRPD que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material, ou seja, diferenciada do ruído do instrumento. "Relativo" significa que o ângulo 2θ observado de cada pico será a soma do ângulo 2θ do pico de referência e o ângulo 2θ relativo do pico. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $14,2^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $18,3^\circ$, $21,4^\circ$ e $24,9^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $14,3^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $18,4^\circ$, $21,5^\circ$ e $25,0^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $14,4^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $18,5^\circ$, $21,6^\circ$ e $25,1^\circ$; etc. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD

tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $14,5 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $4,1^\circ$, $6,2^\circ$, $7,2^\circ$, $8,1^\circ$, $10,7^\circ$, e $13,4^\circ$ em relação ao pico de referência. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $14,5 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $6,2^\circ$, $6,9^\circ$, $7,2^\circ$, $8,1^\circ$, $9,5^\circ$, $10,7^\circ$, $11,3^\circ$, e $13,4^\circ$ em relação ao pico de referência. Qualquer um dos picos que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material pode servir como o pico de referência e os picos relativos podem então ser calculados. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $25,2^\circ$, então os picos relativos terão ângulos 2θ de $-3,5^\circ$, $-6,6^\circ$, e $-10,7^\circ$ em relação ao pico de referência.

[00197] Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação é ou compreende substancialmente I-257B Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 70% em peso de I-257b Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 80% em peso de I-257b Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 90% em peso de I-257b Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 95% em peso de I-257b Forma 1 cristalina.

[00198] A Figura 8 mostra um perfil de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de I-257b Forma 1. O termograma DSC representa graficamente o fluxo de calor como uma função da temperatura a partir de uma amostra, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um perfil DSC essencialmente como mostrado na Figura 8. A Figura 8 mostra um evento endotérmico com início em

cerca de 57,8°C e pico em cerca de 83,2°C. A Figura 8 também mostra um evento endotérmico com início em cerca de 135,0°C e pico em cerca de 143,8°C. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com início em cerca de 57,8°C. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com pico em cerca de 83,2°C. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com início em cerca de 135,0°C. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com pico em cerca de 143,8°C.

[00199] A Figura 9 mostra um perfil de análise gravimétrica térmica (TGA) de I-257b Forma 1. O termograma TGA representa graficamente a porcentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de 10°C/min. A Figura 9 mostra aproximadamente 2,7% de perda de peso a 79,5°C. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um perfil TGA substancialmente como mostrado na Figura 9. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um perfil TGA tendo cerca de 2,7% de perda de peso a 79,5°C.

[00200] A Figura 10 mostra um padrão raman de I-257b Forma 1 incluindo dados na região de 500 cm⁻¹ a 3000 cm⁻¹. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 10. A Figura 11 mostra um padrão raman de I-257b Forma 1 incluindo dados na região de 200 cm⁻¹ a 1600 cm⁻¹. Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 11.

[00201] Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 1450 cm⁻¹. Em algumas

modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 1572 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 1422 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 754 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com picos em 1450 , 1572 , 1422 , e 754 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com picos em 1450 , 1572 , e 1422 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com picos em 1450 e 1572 cm^{-1} .

[00202] Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por pelo menos uma das seguintes características (I-i)-(I-v):

(I-i) um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $25,2^\circ$, $21,7^\circ$, $18,6^\circ$, e $14,5^\circ$;

(I-ii) um perfil DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 8;

(I-iii) um perfil TGA substancialmente conforme mostrado na Figura 9;

(I-iv) um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 10;

(I-v) um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 11.

[00203] Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por pelo menos duas das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por pelo menos três das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por pelo menos quatro das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-257b Forma 1 é caracterizado por todas as cinco características (I-i)-(I-v):

[00204] *Formas de estado sólido de I-263a.* É fornecida aqui uma

variedade de informações características, que são suficientes, mas nem tudo que é necessário, para descrever a Forma 1 cristalina de composto anidro I-263a ("I-263a Forma 1")

[00205] A Figura 2 mostra um padrão de difração de pó de raio-x (XRPD) da Forma 1 do composto I-263a obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$. Os picos identificados na Figura 2 incluem os listados na tabela abaixo.

Ângulo (2 Teta)	Intensidade Relativa
4,7	8,1%
7,1	11,7%
9,5	10,8%
9,7	13,1%
13,3	5,5%
14,1	9,0%
15,1	18,5%
16,3	13,7%
17,0	13,6%
17,7	6,6%
17,9	12,6%
18,2	12,0%
18,9	29,4%
19,5	37,2%
20,1	10,1%
20,5	9,2%
21,6	100,0%
22,6	7,2%
23,5	14,6%
24,6	6,1%
26,3	19,6%
27,2	21,2%
28,8	13,6%

[00206] Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico em ângulo 2θ 21,6°. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 21,6° e 19,5°. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD

tendo picos em ângulos 2θ de $21,6^\circ$, $19,5^\circ$, $18,9^\circ$, e $27,2^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $21,6^\circ$, $19,5^\circ$, $18,9^\circ$, $27,2^\circ$, $26,3^\circ$, $15,1^\circ$, e $23,5^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $21,6^\circ$, $19,5^\circ$, $18,9^\circ$, $27,2^\circ$, $26,3^\circ$, $15,1^\circ$, $23,5^\circ$, $16,3^\circ$, $17,0^\circ$, $28,8^\circ$, e $9,7^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,1^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,2^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,3^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

[00207] Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $18,9 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $0,6^\circ$, $2,7^\circ$, e $8,3^\circ$ em relação ao pico de referência. O termo "pico de referência" refere-se a um pico no difratograma XRPD que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material, ou seja, diferenciada do ruído do instrumento. "Relativo" significa que o ângulo 2θ observado de cada pico será a soma do ângulo 2θ do pico de referência e o ângulo 2θ relativo do pico. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $18,6^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $19,2^\circ$, $21,3^\circ$ e $26,9^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $18,7^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $19,3^\circ$, $21,4^\circ$ e $27,0^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $18,8^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $19,4^\circ$, $21,5^\circ$ e $27,1^\circ$; etc. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $18,9 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $-3,8^\circ$, $0,6^\circ$, $2,7^\circ$, $4,6^\circ$, $7,4^\circ$, e $8,3^\circ$ em relação ao pico de referência. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é

caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $18,9 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $-9,2^\circ$, $-3,8^\circ$, $-2,6^\circ$, $-1,9^\circ$, $0,6^\circ$, $2,7^\circ$, $4,6^\circ$, $7,4^\circ$, $8,3^\circ$, e $9,9^\circ$ em relação ao pico de referência. Qualquer um dos picos que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material pode servir como o pico de referência e os picos relativos podem então ser calculados. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $21,6^\circ$, então os picos relativos terão ângulos 2θ de $-2,7^\circ$, $-2,1^\circ$, e $5,6^\circ$ em relação ao pico de referência.

[00208] Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação é ou compreende substancialmente I-263a Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 70% em peso de I-263a Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 80% em peso de I-263a Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 90% em peso de I-263a Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 95% em peso de I-263a Forma 1 cristalina.

[00209] A Figura 4 mostra um perfil de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de I-263a Forma 1. O termograma DSC representa graficamente o fluxo de calor como uma função da temperatura a partir de uma amostra, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um perfil DSC essencialmente como mostrado na Figura 4. A Figura 4 mostra um evento endotérmico com início em cerca de $179,4^\circ\text{C}$ e pico em cerca de $184,0^\circ\text{C}$. A Figura 4 também mostra um evento exotérmico com início em cerca de $279,0^\circ\text{C}$ e pico em cerca de $282,4^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é

caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com início em cerca de 179,4°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com pico em cerca de 184,0°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento exotérmico com início em cerca de 279,0°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento exotérmico com pico em cerca de 282,4°C.

[00210] A Figura 5 mostra um perfil de análise gravimétrica térmica (TGA) de I-263a Forma 1. O termograma TGA representa graficamente a porcentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de 10°C/min. A Figura 5 mostra aproximadamente 0,9% de perda de peso a 170,4°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um perfil TGA substancialmente como mostrado na Figura 5. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um perfil TGA tendo cerca de 0,9% de perda de peso a 170,4°C.

[00211] A Figura 6 mostra um padrão raman de I-263a Forma 1 incluindo dados na região de 500 cm⁻¹ a 3000 cm⁻¹. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 6. A Figura 7 mostra um padrão raman de I-263a Forma 1 incluindo dados na região de 200 cm⁻¹ a 1600 cm⁻¹. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 7.

[00212] Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 1441 cm⁻¹. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 1604 cm⁻¹. Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 1583 cm⁻¹. Em

algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com um pico 1381 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com picos em 1441 , 1604 , 1583 , e 1381 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com picos em 1441 , 1604 , e 1583 cm^{-1} . Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizada por um padrão raman com picos em 1441 e 1604 cm^{-1} .

[00213] Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por pelo menos uma das seguintes características (I-i)-(I-v):

(I-i) um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $21,6^\circ$, $19,5^\circ$, $18,9^\circ$, e $27,2^\circ$;

(I-ii) um perfil DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 4;

(I-iii) um perfil TGA substancialmente conforme mostrado na Figura 5;

(I-iv) um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 6;

(I-v) um padrão raman substancialmente conforme mostrado na Figura 7.

[00214] Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por pelo menos duas das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por pelo menos três das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por pelo menos quatro das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-263a Forma 1 é caracterizado por todas as cinco características (I-i)-(I-v):

[00215] Em algumas modalidades, a entidade química I-263a é um hidrato. Em algumas modalidades, a entidade química I-263a é um sesqui-hidrato. Em algumas modalidades, a entidade química I-263a é um hidrato compreendendo entre 2 e 3 equivalentes de H_2O .

[00216] *I-263a Forma 2*. É fornecida aqui uma variedade de informações características, que são suficientes, mas nem tudo que é necessário, para descrever a Forma 2 cristalina composto sesquihidratado I-263a ("I-263a Forma 2") I-263a Forma 2 pode ser preparada por cristalização de I-263a a partir de um sistema de solvente contendo água (por exemplo, água destilada) e um solvente orgânico como metanol, etanol, álcool isopropílico, acetonitrila, formamida, ou 1,4-dioxano.

[00217] A Figura 14 mostra um padrão de difração de pó de raio-x (XRPD) de I-263a Forma 2 obtida utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$. Os picos identificados na Figura 14 incluem os listados na tabela abaixo.

Ângulo (2 Teta)	Intensidade Relativa
3,1	21,4%
9,4	6,2%
10,1	4,4%
10,9	12,7%
11,9	11,2%
13,0	32,8%
14,2	4,0%
15,5	5,9%
16,8	6,0%
17,9	7,3%
19,0	100,0%
19,5	4,4%
20,4	4,2%
21,1	10,2%
22,0	28,3%
22,4	12,2%
22,9	6,0%
24,0	9,4%
25,1	10,2%
26,2	11,6%
27,1	14,0%
31,4	6,3%

[00218] Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada

por um padrão XRPD tendo um pico em ângulo 2θ $19,0^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $19,0^\circ$ e $13,0^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $19,0^\circ$, $13,0^\circ$, $22,0^\circ$, e $3,1^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $19,0^\circ$, $13,0^\circ$, $22,0^\circ$, $3,1^\circ$, $27,1^\circ$, $10,9^\circ$ e $22,4^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $19,0^\circ$, $13,0^\circ$, $22,0^\circ$, $3,1^\circ$, $27,1^\circ$, $10,9^\circ$, $22,4^\circ$, $26,2^\circ$, $11,9^\circ$, $25,1^\circ$ e $21,1^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,1^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,2^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,3^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD substancialmente conforme mostrado na Figura 14.

[00219] Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $3,1 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $9,9^\circ$, $15,9^\circ$, e $18,9^\circ$ em relação ao pico de referência. O termo "pico de referência" refere-se a um pico no difratograma XRPD que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material, ou seja, diferenciada do ruído do instrumento. "Relativo" significa que o ângulo 2θ observado de cada pico será a soma do ângulo 2θ do pico de referência e o ângulo 2θ relativo do pico. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $2,8^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $12,7^\circ$, $18,7^\circ$ e $21,7^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $2,9^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $12,8^\circ$, $18,8^\circ$ e $21,8^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $3,0^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $12,9^\circ$, $18,9^\circ$ e $21,9^\circ$; etc. Em algumas modalidades, I-

263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $3,1 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $7,8^\circ$, $9,9^\circ$, $15,9^\circ$, $18,9^\circ$, $19,3^\circ$, e $24,0^\circ$ em relação ao pico de referência. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $3,1 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $7,8^\circ$, $8,8^\circ$, $9,9^\circ$, $15,9^\circ$, $18,0^\circ$, $18,9^\circ$, $19,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,1^\circ$, e $24,0^\circ$ em relação ao pico de referência. Qualquer um dos picos que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material pode servir como o pico de referência e os picos relativos podem então ser calculados. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $19,0^\circ$, então os picos relativos terão ângulos 2θ de $15,9^\circ$, $-6,0^\circ$ e $3,0^\circ$ em relação ao pico de referência.

[00220] Medições de Karl Fischer de I-263a Forma 2 mostram um teor de água de cerca de 4,8%. Um perfil de análise gravimétrica térmica (TGA) de I-263a Forma 2 pode mostrar que a porcentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, é aproximadamente de 5% em peso a $50,7^\circ\text{C}$. O perfil TGA também pode mostrar que a porcentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, é aproximadamente de 10,1% em peso a $252,8^\circ\text{C}$. U perfil de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de I-263a Forma 2 pode mostrar o seguinte em relação ao fluxo de calor como uma função da temperatura a partir de uma amostra de I-263a Forma 2, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por um evento endotérmico com pico em cerca de $47,7^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por um evento endotérmico com pico em cerca de $60,7^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades,

I-263a Forma 2 é caracterizado por um evento endotérmico com pico em cerca de 73,8°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por um evento exotérmico com pico em cerca de 132,9°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por um evento exotérmico com pico em cerca de 149,3°C.

[00221] Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por pelo menos uma das seguintes características (I-i)-(I-iv):

(I-i) um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 3,1°, 13,0°, 19,0°, e 22,0° como mostrado na Figura 14;

(I-ii) um perfil DSC caracterizado por pelo menos dois de um evento endotérmico com um pico a cerca de 47,7°C, um evento endotérmico com um pico a cerca de 60,7°C, um evento endotérmico com um pico a cerca de 73,8°C, um evento exotérmico com um pico a cerca de 132,9°C, e um evento exotérmico com um pico a cerca de 149,3°C;

(I-iii) um perfil TGA caracterizado por pelo menos uma de aproximadamente 5% de perda de peso a 50,7°C e aproximadamente 10,1% de perda de peso de a 252,8°C

(I-iv) um teor de água de cerca de 4,8% de acordo com medições de Karl Fischer.

[00222] Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por pelo menos duas das características (I-i)-(I-iv): Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por pelo menos três das características (I-i)-(I-iv): Em algumas modalidades, I-263a Forma 2 é caracterizado por todas as quatro das características (I-i)-(I-iv):

[00223] *I-263a Forma 3*. É fornecida aqui uma variedade de informações características, que são suficientes, mas nem tudo que é necessário, para descrever a Forma 3 cristalina composto hidratado I-263a ("I-263a Forma 3") I-263a Forma 3 pode ser preparada por cristalização de I-263a a partir de tampão de citrato aquoso 50 mM a

cerca de pH 4,5.

[00224] A Figura 15 mostra um padrão de difração de pó de raio-x (XRPD) de I-263a Forma 3 obtida utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$. Os picos identificados na Figura 15 incluem os listados na tabela abaixo.

Ângulo (2 Teta)	Intensidade Relativa
9,0	14,0%
9,9	19,8%
12,4	23,2%
14,6	14,9%
15,6	100,0%
16,2	55,0%
17,1	18,8%
17,8	24,1%
18,0	44,1%
18,3	21,9%
19,2	35,0%
19,4	27,0%
20,0	39,3%
20,3	26,7%
20,7	26,3%
21,3	18,4%
21,8	25,6%
22,3	29,2%
23,1	31,4%
23,9	15,4%
24,9	17,9%
25,4	25,6%
27,2	13,2%

[00225] Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico em ângulo 2θ 15,6°. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 15,6° e 16,2°. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0°, e 20,0°. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0°, 19,2°, 20,0°, 22,3°, e

23,1°. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0°, 19,2°, 20,0°, 22,3°, 23,1°, 20,3°, 20,7°, 21,8°, e 25,4°. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,1^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,2^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,3^\circ$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD substancialmente conforme mostrado na Figura 14.

[00226] Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $15,6 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de 0,6°, 2,4°, e 4,4° em relação ao pico de referência. O termo "pico de referência" refere-se a um pico no difratograma XRPD que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material, ou seja, diferenciada do ruído do instrumento. "Relativo" significa que o ângulo 2θ observado de cada pico será a soma do ângulo 2θ do pico de referência e o ângulo 2θ relativo do pico. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de 15,3°, os picos relativos terão ângulos 2θ de 15,9°, 17,7° e 19,7°; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de 15,4°, os picos relativos terão ângulos 2θ de 16,0°, 17,8° e 19,8°; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de 15,5°, os picos relativos terão ângulos 2θ de 16,1°, 17,9° e 19,9°; etc. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $15,6 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de 0,6°, 2,4°, 3,6°, 4,4°, 6,7°, e 7,5° em relação ao pico de referência. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $15,6 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de 0,6°, 2,4°, 3,6°, 4,4°, 4,7°, 5,1°, 6,2°, 6,7°, 7,5°, e 9,8° em relação ao pico de

referência. Qualquer um dos picos que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material pode servir como o pico de referência e os picos relativos podem então ser calculados. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $18,0^\circ$, então os picos relativos terão ângulos 2θ de $-2,4^\circ$, $-1,8^\circ$ e $2,0^\circ$ em relação ao pico de referência.

[00227] A Figura 16 mostra um perfil de análise gravimétrica térmica (TGA) de I-263a Forma 3. O termograma TGA representa graficamente a porcentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. A Figura 16 mostra aproximadamente 7,6% de perda de peso a $110,3^\circ\text{C}$. A Figura 16 também mostra aproximadamente 15,2% de perda de peso a $237,8^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um perfil TGA substancialmente como mostrado na Figura 16. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um perfil TGA mostrando aproximadamente 7,6% de perda de peso a $110,3^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um perfil TGA mostrando aproximadamente 15,2% de perda de peso a $237,8^\circ\text{C}$. A perda de peso de aproximadamente 7,6% a $110,3^\circ\text{C}$ mostrada no perfil TGA é consistente com um teor de água de cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes molares de H_2O .

[00228] A Figura 17 mostra um perfil de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de I-263a Forma 3. O termograma DSC representa graficamente o fluxo de calor como uma função da temperatura a partir de uma amostra, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizada por um perfil DSC essencialmente como mostrado na Figura 17. A Figura 17 mostra um evento endotérmico com início em cerca de $50,1^\circ\text{C}$ e pico em cerca de $72,3^\circ\text{C}$. A Figura 4 também mostra

um evento exotérmico com início em cerca de 148,0°C e pico em cerca de 164,3°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com início em cerca de 50,1°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com pico em cerca de 72,3°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento exotérmico com início em cerca de 148,0°C. Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento exotérmico com pico em cerca de 164,3°C.

[00229] Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 de composto I-101 é caracterizado por pelo menos uma das seguintes características (I-i)-(I-iii):

(I-i) um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0°, e 20,0°, conforme mostrado na FIGURA 15;

(I-ii) um perfil DSC substancialmente conforme mostrado na FIGURA 17;

(I-iii) um perfil TGA substancialmente conforme mostrado na FIGURA 16.

[00230] Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizado por pelo menos duas das características (I-i)-(I-iii): Em algumas modalidades, I-263a Forma 3 é caracterizado por todas as três das características (I-i)-(I-iii):

[00231] *Formas de estado sólido de I-256b.* É fornecida aqui uma variedade de informações características, que são suficientes, mas nem tudo que é necessário, para descrever a Forma 1 cristalina de composto anidro I-256b ("I-256b Forma 1")

[00232] A Figura 3 mostra um padrão de difração de pó de raio-x (XRPD) da Forma 1 do composto I-256b obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$. Os picos identificados na Figura 3 incluem os listados na tabela

abaixo.

Ângulo (2 Teta)	Intensidade Relativa
11,9	10,1%
14,8	9,9%
15,5	15,4%
16,3	37,4%
17,5	28,3%
18,7	34,8%
18,9	44,0%
19,7	20,2%
20,1	45,9%
20,6	30,0%
21,1	100,0%
21,8	15,1%
22,8	55,5%
23,3	32,1%
24,1	23,8%
25,8	10,2%
26,2	10,3%
27,0	38,3%
27,5	23,6%
27,8	19,6%
28,8	5,4%

[00233] Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico em ângulo 2θ de $21,1^\circ$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $21,1^\circ$ e $22,8^\circ$. Em algumas modalidades, a I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD contendo picos em ângulos 2θ de $21,1^\circ$, $22,8^\circ$, $20,1^\circ$, e $18,9^\circ$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $21,1^\circ$, $22,8^\circ$, $20,1^\circ$, $18,9^\circ$, $27,0^\circ$, $16,3^\circ$, e $18,7^\circ$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de $21,1^\circ$, $22,8^\circ$, $20,1^\circ$, $18,9^\circ$, $27,0^\circ$, $16,3^\circ$, $18,7^\circ$, $23,3^\circ$, $17,5^\circ$, $24,1^\circ$, e $27,5^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma

tolerância de erro de $\pm 0,1^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,2^\circ$. Em algumas modalidades, os ângulos 2θ dados acima têm uma tolerância de erro de $\pm 0,3^\circ$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD substancialmente conforme mostrado na Figura 3.

[00234] Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $18,9 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $1,2^\circ$, $2,2^\circ$, e $3,9^\circ$ em relação ao pico de referência. O termo "pico de referência" refere-se a um pico no difratograma XRPD que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material, ou seja, diferenciada do ruído do instrumento. "Relativo" significa que o ângulo 2θ observado de cada pico será a soma do ângulo 2θ do pico de referência e o ângulo 2θ relativo do pico. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $18,6^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $19,8^\circ$, $20,8^\circ$ e $22,5^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $18,7^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $19,9^\circ$, $20,9^\circ$ e $22,6^\circ$; se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $18,8^\circ$, os picos relativos terão ângulos 2θ de $20,0^\circ$, $21,0^\circ$ e $22,7^\circ$; etc. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $18,9 \pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $-2,6^\circ$, $-0,2^\circ$, $1,2^\circ$, $2,2^\circ$, $3,9^\circ$, e $8,1^\circ$ em relação ao pico de referência. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um padrão XRPD tendo um pico de referência com um ângulo 2θ de $\pm 0,3^\circ$, e tendo picos em ângulos 2θ de $-2,6^\circ$, $-1,4^\circ$, $-0,2^\circ$, $1,2^\circ$, $2,2^\circ$, $3,9^\circ$, $4,4^\circ$, $5,2^\circ$, $8,1^\circ$, e $8,6^\circ$ em relação ao pico de referência. Qualquer um dos picos que um especialista na técnica considera como informando a forma polimórfica do material pode servir como o pico de referência e os picos relativos podem então ser

calculados. Por exemplo, se o pico de referência tem um ângulo 2θ de $21,1^\circ$, então os picos relativos terão ângulos 2θ de $-2,2^\circ$, $-1,0^\circ$, e $1,7^\circ$ em relação ao pico de referência.

[00235] Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação é ou compreende substancialmente I-256b Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 70% em peso de I-256b Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 80% em peso de I-256b Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 90% em peso de I-256b Forma 1 cristalina. Em algumas modalidades, a entidade química de acordo com a divulgação compreende pelo menos 95% em peso de I-256b Forma 1 cristalina.

[00236] A Figura 12 mostra um perfil de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de I-256b Forma 1. O termograma DSC representa graficamente o fluxo de calor como uma função da temperatura a partir de uma amostra, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um perfil DSC essencialmente como mostrado na Figura 12. A Figura 12 mostra um evento endotérmico com início em cerca de $157,7^\circ\text{C}$ e pico em cerca de $163,9^\circ\text{C}$. A Figura 12 também mostra um evento exotérmico com início em cerca de $167,1^\circ\text{C}$ e pico em cerca de $172,6^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com início em cerca de $157,7^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento endotérmico com pico em cerca de $163,9^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento exotérmico com início em cerca de $167,1^\circ\text{C}$. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1

é caracterizado por um perfil DSC tendo um evento exotérmico com pico em cerca de 172,6°C.

[00237] A Figura 13 mostra um perfil de análise gravimétrica térmica (TGA) de I-256b Forma 1. O termograma TGA representa graficamente a porcentagem de perda de peso da amostra como uma função da temperatura, a taxa de mudança da temperatura sendo de cerca de 10°C/min. A Figura 13 mostra aproximadamente 0,3% de perda de peso a 141,3°C. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um perfil TGA substancialmente como mostrado na Figura 13. Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizada por um perfil TGA tendo cerca de 0,3% de perda de peso a 141,3°C.

[00238] Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por pelo menos uma das seguintes características (I-i)-(I-iii):

(I-i) um padrão XRPD tendo picos em ângulos 2θ de 21,1°, 22,8°, 20,1°, e 18,9°;

(I-ii) um perfil DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 12;

(I-iii) um perfil TGA substancialmente conforme mostrado na Figura 13.

[00239] Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por pelo menos duas das características (I-i)-(I-iii): Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por pelo menos três das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por pelo menos quatro das características (I-i)-(I-v): Em algumas modalidades, I-256b Forma 1 é caracterizado por todas as três das características (I-i)-(I-iii):

[00240] Como discutido acima, a presente divulgação fornece as entidades químicas que são úteis como inibidores de SAE, e assim as entidades químicas presentes podem ser úteis para tratar distúrbios proliferativos, inflamatórios, cardiovasculares e neurodegenerativos.

[00241] As entidades químicas e composições farmacêuticas da presente invenção podem ser úteis para o tratamento de câncer. Conforme usado aqui, o termo "câncer" refere-se a um distúrbio celular caracterizado por proliferação celular descontrolada ou desregulada, diferenciação celular diminuída, capacidade inadequada de invadir tecidos circundantes, e/ou capacidade de estabelecer novo crescimento em sítios ectópicos. O termo "câncer" inclui, entre outros, tumores sólidos e tumores transmitidos pelo sangue (malignidades hematológicas). O termo "câncer" inclui doenças de pele, tecidos, órgãos, ossos, cartilagem, sangue e vasos. O termo "câncer" ainda inclui cânceres primários e metastáticos.

[00242] Em algumas modalidades, por conseguinte, a presente divulgação fornece a entidade química de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para utilização no tratamento de câncer. Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece uma composição farmacêutica (como aqui descrita) para o tratamento do câncer compreendendo a entidade química de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece o uso de uma entidade química de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para a preparação de uma composição farmacêutica (como aqui descrita) para o tratamento do câncer. Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece ao uso de uma quantidade eficaz da entidade química de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para o tratamento de câncer. Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece a entidade química de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, para a preparação de um medicamento para utilização no tratamento de câncer.

[00243] Exemplos não limitantes de tumores sólidos que podem ser tratados com os inibidores divulgados incluem o câncer do pâncreas;

câncer da bexiga, incluindo câncer de bexiga invasivo; câncer colorretal; câncer da tireoide, câncer gástrico, câncer de mama, incluindo câncer de mama metastático; câncer de próstata, incluindo câncer de próstata andrógeno-dependente e andrógeno-independente; câncer renal, incluindo, por exemplo, carcinoma de células renais metastáticas; câncer de fígado incluindo, por exemplo, câncer hepatocelular e ducto biliar intra-hepático; câncer do pulmão e brônquios, incluindo o câncer do pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de pulmão escamoso, carcinoma bronquialveolar (BAC), adenocarcinoma do pulmão, e câncer do pulmão de células pequenas (SCLC); câncer de ovário, incluindo, por exemplo, câncer epitelial progressivo ou peritoneal primário; câncer cervical; câncer uterino incluindo, por exemplo, corpo uterino e colo uterino; câncer do endométrio; câncer de intestino; câncer de esôfago; câncer de cabeça e pescoço, incluindo, por exemplo, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer de nasofaringe, cavidade oral e faringe; melanoma; câncer neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos metastáticos; câncer no cérebro, incluindo, por exemplo, glioma/glioblastoma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma adulto multiforme, e astrocitoma anaplásico de adultos; neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos metastáticos; câncer nos ossos; e sarcoma de tecido mole.

[00244] Exemplos não limitantes de malignidades hematológicas que podem ser tratadas com os inibidores divulgados incluem leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mieloide crônica (CML), incluindo CML acelerado e CML de fase blasto (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crônica (CLL); doença de Hodgkin (HD); linfoma não Hodgkin (NHL), incluindo linfoma folicular e linfoma de células do manto; linfoma de células B incluindo linfoma de células B grandes difusos (DLBCL); linfoma de células T; mieloma

múltiplo (MM); amiloidose; macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicas (MDS), incluindo anemia refratária (RA), anemia refratária com anéis siderblastos (RARS), (anemia refratária com excesso de blastos (RAEB) e RAEB em transformação (RAEB-T); linfoma linfocítico pequeno (SLL); linfoma de zona marginal; mieloma múltiplo latente; e síndromes mieloproliferativas.

[00245] Em algumas modalidades, entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento do câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de ovário, mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Em algumas modalidades, entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento de NHL. Em algumas modalidades, entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento de NHL indolente. Em algumas modalidades, entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento de linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células do manto ou linfoma de zona marginal. Em algumas modalidades, entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento de linfoma de células B grandes difusas (DLBCL) ou linfoma linfocítico crônico (CLL). Em algumas modalidades, entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento de mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento de ALL, AML, ou MDS.

[00246] Em outras modalidades, as entidades químicas da presente divulgação são adequadas para o tratamento de distúrbios inflamatórios, cardiovasculares e neurodegenerativos, incluindo, entre outros, alergia/anafilaxia, inflamação aguda e/ou crônica, artrite reumatoide; distúrbios autoimunes, trombose, hipertensão, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, doença de Huntington e Alzheimer.

[00247] Deste modo, em outro aspecto da presente divulgação, as composições farmacêuticas são fornecidas, em que essas composições compreendem qualquer uma das entidades químicas como descritas aqui, e opcionalmente compreendem um carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável. Em certas modalidades, estas composições opcionalmente ainda compreendem um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[00248] Será também apreciado que algumas das entidades químicas da presente invenção podem existir em forma livre de tratamento, ou quando apropriado, como um derivado farmacêuticamente aceitável dos mesmos. De acordo com a presente divulgação, um derivado farmacêuticamente aceitável inclui, entre outros, profármacos, sais, ésteres, sais desses ésteres, ou qualquer outro aduto ou derivado farmacêuticamente aceitável que após a administração para um paciente em necessidade é capaz de fornecer, direta ou indiretamente, uma entidade química conforme descrito aqui, ou um metabólito ou resíduo da mesma.

[00249] Como usado aqui, o termo "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a esses sais que estão no escopo do bom senso médico, adequados para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais inferiores sem toxicidade excessiva, irritação, reação alérgica e afins, e são compatíveis com uma relação risco/benefício razoável. Um "sal farmacêuticamente aceitável" significa qualquer sal não tóxico ou sal de um éster de um composto desta divulgação que, após a administração a um destinatário, é capaz de fornecer, direta ou indiretamente, um composto desta divulgação ou um metabólito ativo inibitório ou resíduo do mesmo. Como usado aqui, o termo "metabólito ativo inibitório ou resíduo do mesmo" significa que um metabólito ou resíduo do mesmo também é um inibidor de SAE.

[00250] Sais farmacêuticamente aceitáveis são bem conhecidos na

técnica. Por exemplo, S. M. Berge *et al.*, descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19. As entidades químicas dessa divulgação incluem sais farmaceuticamente aceitáveis, como os derivados de ácidos e bases inorgânicas e orgânicas adequadas. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis, sais de adição ácida não tóxicos são sais de um grupo amino, formado com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos utilizados na técnica como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, camforato, camforssulfonato, citrato, ciclopentanepropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, iodidrato, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e afins. Sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metais alcalinos, metais alcalinos terrosos, amônia e $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. A presente divulgação também prevê a quaternização de quaisquer grupos contendo nitrogênio básico das entidades químicas divulgadas aqui. Produtos dispersáveis ou solúveis em água ou óleo podem ser obtidos por essa quaternização. Sais de metais alcalinos ou alcalinos terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e afins. Outros sais farmaceuticamente

aceitáveis incluem, quando apropriado, amônio não tóxico, amônio quaternário e cátions de amina formados usando contraíons como iodetos, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquil inferior e sulfonato de arila.

[00251] Conforme descrito acima, as composições farmaceuticamente aceitáveis da presente divulgação compreendem adicionalmente um carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável, que, como usado aqui, inclui quaisquer solventes, diluentes, ou outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes espessantes ou emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e afins, como adequado para a forma de dosagem particular desejada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga vários carreadores usados na formulação de composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a preparação das mesmas. Exceto na medida em que qualquer meio convencional de carreador é incompatível com as entidades químicas da presente divulgação, como produzindo efeitos biológicos indesejáveis ou de outra forma, interagindo de maneira deletéria com qualquer outro componente da composição farmaceuticamente aceitável, seu uso está previsto para ser no escopo da presente divulgação. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem, entre outros, trocadores de íons; alumina; estearato de alumínio; lecitina; proteínas de soro, como albumina de soro humano; substâncias tampão como fosfatos (incluindo, entre outros, soluções de tampão fosfato), glicina, ácido sórbico, ou sorbato de potássio; misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturados; água; sais ou eletrólitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, e sais de

zinco; sílica coloidal; trissilicato de magnésio; polivinil pirrolidona; poliacrilatos; ceras; polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno; gordura de lã; açúcares como lactose, glicose e sacarose; amidos como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis como propileno glicol ou polietileno glicol; ésteres como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes tamponantes como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; e lubrificantes compatíveis não tóxicos como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio. Adicionalmente, agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, flavorizantes e perfumantes, conservantes; e antioxidantes também podem estar presentes na composição, de acordo com o julgamento do formulador. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticamente aceitáveis da divulgação compreendem um composto de Fórmula (I) (5 mg/mL); β -Ciclodextrina Sulfobutil Éteres, Sais de Sódio (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% p/v); a composição sendo ajustada para um pH de 2 +/- 0,2 utilizando 25 mM HCl e H₃PO₄; e Água para injeção (q.s. para um volume de enchimento, por exemplo, 5 mL ou 10 mL). Em algumas modalidades, as composições farmacêuticamente aceitáveis da divulgação compreendem um composto de Fórmula (I) (10 mg/mL); β -Ciclodextrina Sulfobutil Éteres, Sais de Sódio (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% p/v); a composição sendo ajustada para um pH de 2 +/- 0,2 utilizando 50 mM H₃PO₄; e Água para injeção (q.s. para um volume de enchimento, por exemplo,

10 mL).

[00252] Ainda em outro aspecto, um método para o tratamento de um distúrbio proliferativo, inflamatório, cardiovascular ou neurodegenerativo é fornecido compreendendo administrar uma quantidade eficaz de uma entidade química, ou uma composição farmacêutica a um sujeito em necessidade do mesmo. Em certas modalidades da presente divulgação, uma "quantidade eficaz" da entidade química ou composição farmacêutica é a quantidade eficaz para o tratamento de um distúrbio proliferativo, inflamatório, infeccioso, neurológico ou cardiovascular, ou é a quantidade eficaz no tratamento de câncer. Em outras modalidades, uma "quantidade eficaz" de uma entidade química é uma quantidade que inibe a ligação de SAE.

[00253] As entidades químicas e composições, de acordo com o método da presente divulgação, podem ser administradas usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar a doença. A quantidade exata necessária irá variar de sujeito para sujeito, dependendo da espécie, idade e condição geral do sujeito, da gravidade da infecção, do agente particular, seu modo de administração e afins. As entidades químicas da presente divulgação são frequentemente formuladas na forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de unidade de dosagem" como usada aqui refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriada para o paciente a ser tratado. Será compreendido, no entanto, que o uso diário total das entidades químicas e composições da presente divulgação serão decididos pelo médico assistente no escopo do bom senso médico. O nível de dose efetiva específico para qualquer paciente ou organismo particular vai depender de vários fatores, incluindo a doença sendo tratada e a gravidade da doença; a atividade da entidade química específica empregada; a composição específica

utilizada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção da entidade química específica empregada; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidência com a entidade química específica empregada, e fatores afins bem conhecidos nas técnicas médicas. O termo "paciente", como aqui utilizado, significa um animal, por exemplo, um mamífero, como um humano.

[00254] As composições farmacologicamente aceitáveis da presente divulgação podem ser administrados aos seres humanos e a outros animais por via oral, retal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como, pós, pomadas, loções, emplastros, ou gotas), bucal, como um spray nasal ou oral, ou afins, dependendo da gravidade da infecção a ser tratada. Em certas modalidades, as entidades químicas da presente divulgação podem ser administrados por via oral ou por via parenteral em níveis de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, por exemplo, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, do peso corporal do sujeito por dia, uma ou mais vezes por dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[00255] Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, entre outras, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além das entidades químicas ativas, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes, e emulsificantes como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (por exemplo, de algodão, amendoim, milho, germen, azeite, rícino, e de sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e misturas dos mesmos. Além de diluentes

inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes como agentes umectantes, agentes emulsificantes e suspensores, edulcorantes, flavorizantes e agentes aromatizantes.

[00256] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosos estéreis injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão apropriados. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um meio solvente ou de suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos como o ácido oleico são utilizados na preparação de injetáveis.

[00257] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou incorporando agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes da sua utilização.

[00258] Para prolongar o efeito de uma entidade química da presente divulgação, muitas vezes é desejável retardar a absorção da entidade química a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser feito pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção da entidade química depende então da sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma entidade química

administrada por via parenteral é realizada por dissolução ou suspensão da entidade química em um veículo oleoso. Formas de depósito injetáveis são feitas formando matrizes microencapsuladas da entidade química em polímeros biodegradáveis como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão da entidade química para polímero e a natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação da entidade química pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito também são preparadas aprisionando a entidade química em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos do corpo.

[00259] As composições para administração retal ou vaginal são, por exemplo, supositórios que podem ser preparados por mistura das entidades químicas da presente divulgação com excipientes ou carreadores não irritantes adequados, como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, mas líquidos em temperatura corporal e, por conseguinte, se fundem na cavidade retal ou vaginal e liberam a entidade química ativo.

[00260] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nessas formas de dosagem sólidas, a entidade química ativa é misturado com pelo menos um excipiente ou carreador inerte farmacologicamente aceitável, como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou a) diluentes ou extensores como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, c) umectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes de retardamento de solução

como parafina, f) aceleradores de absorção como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes como caulim e argila de bentonita, e i) lubrificantes como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma farmacêutica também pode compreender agentes tamponantes.

[00261] Composições sólidas de tipos semelhantes também podem ser empregadas como diluentes em cápsulas de gelatina mole e dura cheias usando esses excipientes como lactose ou açúcar do leite, assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes. As formas farmacêuticas sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e conchas como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que libera apenas os ingredientes ativos, ou, por exemplo, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições incorporadas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de tipos semelhantes também podem ser empregadas como diluentes em cápsulas de gelatina mole e dura cheias usando esses excipientes como lactose ou açúcar do leite, assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e afins.

[00262] As entidades químicas ativas podem também estar em forma microencapsulada com um ou mais excipientes conforme mencionados acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e conchas como revestimentos entéricos, revestimentos

de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Nessas formas de dosagem sólidas, a entidade química ativa pode ser misturada com pelo menos um diluente inerte como sacarose, lactose ou amido. Essas formas farmacêuticas também podem compreender, como é prática normal, substâncias adicionais diferentes de diluentes inertes, por exemplo, pastilhas lubrificantes e outros auxiliares de pastilhas como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem incluir agentes tamponantes. Podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que libera apenas os ingredientes ativos, ou, por exemplo, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições incorporadas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[00263] As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de uma entidade química da presente divulgação incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou adesivos. O componente ativo é misturado em condições estéreis com um carreador farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários. Formulações oftálmicas, gotas para ouvido e colírios também são contemplados como estando no escopo da presente divulgação. Além disso, a presente divulgação contempla o uso de adesivos transdérmicos, que têm a vantagem adicional de fornecer liberação controlada de uma entidade química para o corpo. Essa forma de dosagem pode ser preparada dissolvendo ou dispensando a entidade química no meio apropriado. Potencializadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo da entidade química através da pele. A taxa pode ser controlada fornecendo uma taxa de controle de membrana ou

dispersando a entidade química em uma matriz de polímero ou gel.

[00264] Em algumas modalidades, uma entidade química da presente divulgação ou uma composição farmacêutica da mesma é administrada em conjunção com um agente anticâncer. Como aqui utilizado, o termo "agente anticâncer" refere-se a qualquer agente que é administrado a um sujeito com câncer para fins de tratamento de câncer. A terapia de combinação inclui a administração dos agentes terapêuticos simultaneamente ou sequencialmente. Alternativamente, os agentes terapêuticos podem ser combinados em uma composição que é administrada ao paciente.

[00265] Em uma Modalidade, as entidades químicas da presente divulgação são usadas em combinação com outros agentes terapêuticos. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é selecionado de outros inibidores de SAE. Em outras modalidades, uma entidade química da presente divulgação é administrada em conjunto com um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em agentes citotóxicos, radioterapia e imunoterapia. Em algumas modalidades, as entidades químicas da presente divulgação podem ser utilizadas em combinação com um esquema quimioterapêutico para o tratamento de linfoma não Hodgkin recidivante/refratário incluindo DLBCL e CLL. Esquemas quimioterapêuticos incluem, entre outros, R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatina e etoposido), R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina e cisplatina de alta dose), e R-PIB (rituximab, gemcitabina, cisplatina e dexametasona). É entendido que outras combinações podem ser realizadas mantendo-se dentro do escopo da invenção.

[00266] Esses agentes adicionais podem ser administrados separadamente a partir de uma terapia de combinação fornecida, como parte de um esquema de dosagem múltipla. Alternativamente, esses agentes podem ser parte de uma forma de dosagem única,

misturados em conjunto com uma entidade química da presente divulgação. Se administrados como parte de uma terapia de combinação, os dois agentes terapêuticos podem ser apresentados simultaneamente, sequencialmente, ou de forma intermitente. A terapia de combinação pode ser utilizada para qualquer uma das indicações terapêuticas aqui descritas. Em algumas modalidades, a terapia de combinação é para o tratamento de um distúrbio proliferativo (por exemplo, câncer) em um paciente. Em algumas modalidades, a doença proliferativa é câncer da mama, câncer de pulmão, câncer de ovário, mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda.

[00267] Outro aspecto da presente divulgação refere-se à inibição da atividade SAE em uma amostra biológica ou um paciente, método que compreende a administração ao paciente, ou contato da referida amostra biológica com uma entidade química de fórmula (I), ou uma composição compreendendo a referida entidade química. O termo "amostra biológica", como usado aqui, geralmente inclui materiais *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo* e também inclui, entre outros, culturas de células ou extratos das mesmas; material de biópsia obtido a partir de um mamífero ou extrato do mesmo; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas, ou outros fluidos corporais ou extratos dos mesmos.

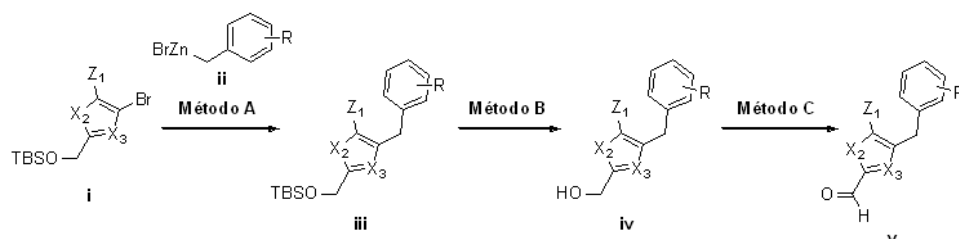
[00268] Ainda outro aspecto da presente divulgação consiste em fornecer um kit compreendendo recipientes separados em uma única embalagem, em que um composto aqui divulgado ou uma composição farmacêutica e/ou sal da mesma é fornecida em combinação com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis para utilização no tratamento de um ou mais distúrbios, sintomas e doenças, onde SAE desempenha um papel.

Métodos Sintéticos Gerais e Intermediários

[00269] As entidades químicas da presente divulgação podem ser

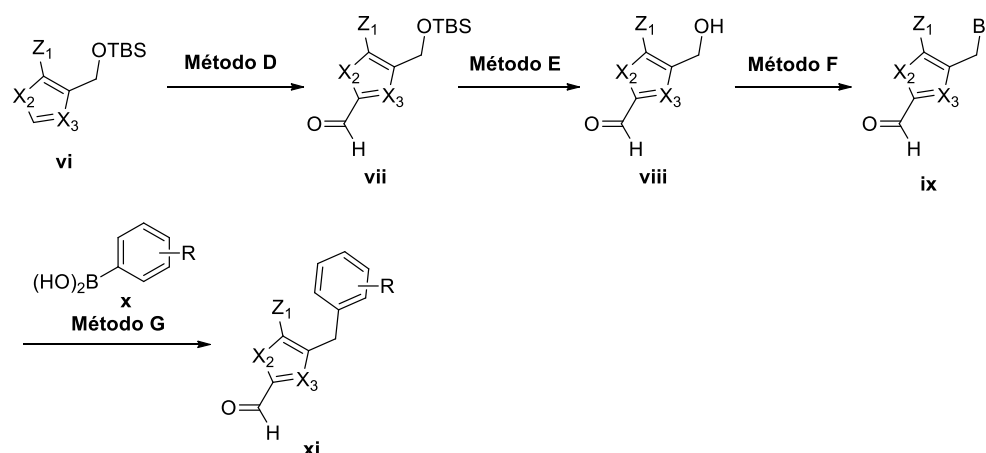
preparadas por um especialista na técnica à luz da presente divulgação e conhecimento na técnica, e/ou por referência aos esquemas mostrados abaixo e os exemplos sintéticos. Vias sintéticas exemplares são estabelecidas nos Esquemas abaixo e nos Exemplos.

Esquema 1: Método geral para a preparação de aldeído v



[00270] Esquema 1 descreve a síntese de aldeídos **v**. Conversão de **i** ao composto **iii** é conseguida por uma reação de acoplamento mediada por paládio com um reagente organozinco **ii** em solvente apropriado, como 1,4-dioxano ou THF em temperatura elevada ou irradiação de microondas (Método A). Desproteção de grupo TBS de **iii** é realizada por tratamento com TBAF ou ácido, como aq. HCl ou TFA (Método B). Outro tratamento com um reagente de oxidação, como MnO_2 ou periodinano Dess-Martin, em DCM gera o aldeído **v** (método C).

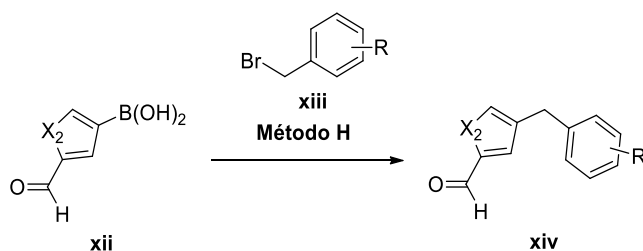
Esquema 2: Método geral para a preparação de aldeído xi



[00271] Esquema 2 descreve a síntese de aldeídos **xi**. Formilação do heteroaril apropriado **vi** na presença de alquil lítio, como *n*-BuLi ou *t*-BuLi, e DMF em THF em temperatura fria gera aldeídos **vii** (Método

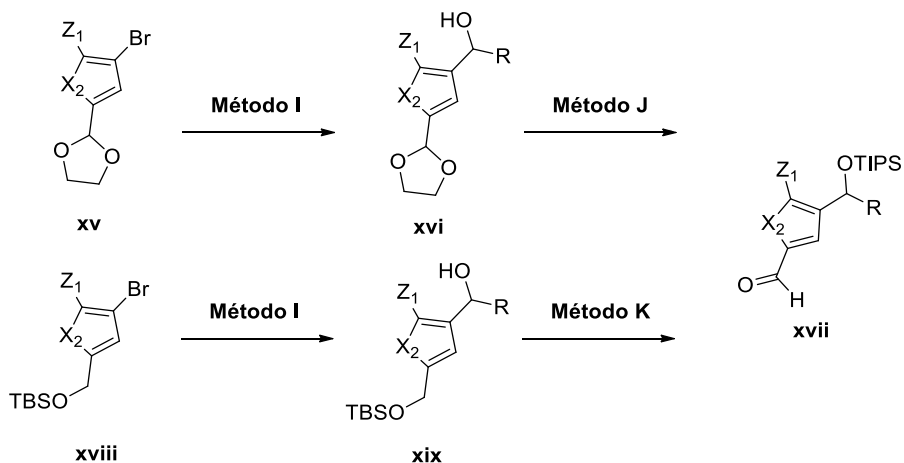
D), que são então desprotegidos com TBAF ou ácido, como aq. HCl ou TFA, para gerar compostos de fórmula **viii** (Método E). Formação do brometo de metileno é conseguida usando um reagente apropriado, por exemplo PPh_3 e CBr_4 em DCM para gerar haletos de fórmula **ix** (Método F). Haletos **ix** podem ser submetidos a uma reação de acoplamento com derivados de ácido borônico **x** sob condições apropriadas, por exemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 em um solvente apropriado, como uma mistura de dioxano-água em temperatura elevada ou irradiação de microondas, para gerar compostos de fórmula **xi** (Método G).

Esquema 3: Método geral para a preparação de aldeído **xiv**



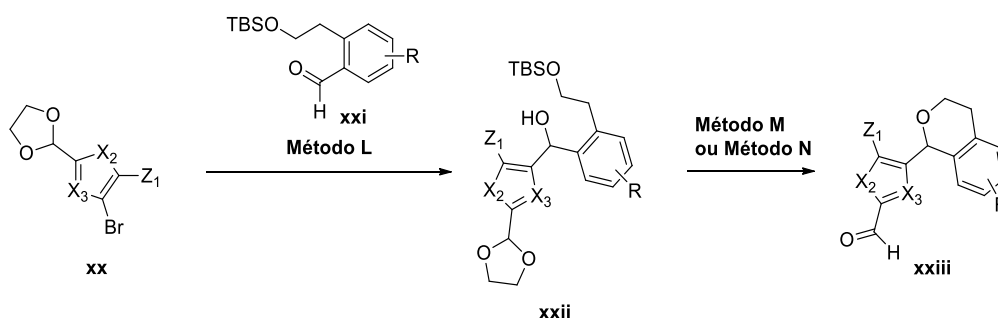
[00272] Esquema 3 descreve a síntese de aldeídos **xiv**. Os derivados de ácido borônico apropriados **xii** podem ser acoplados com alquila ou aril haletos, como brometo de benzila sob condições padrões de acoplamento de Suzuki, como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , dioxano/água, temperatura elevada ou irradiação de microondas para gerar compostos de fórmula **xiv** (Método H).

Esquema 4: Método geral para a preparação de aldeído **xvii**



Esquema 4 descreve a síntese de aldeídos **xvii**. Litação de heteroaril brometos apropriados **xv** usando alquil lítio, como n-BuLi ou t-BuLi, e adição de aldeídos ou cetonas apropriados gera os álcoois **xvi** (Método I). Proteção do álcool, como com um grupo TIPS ou TBS seguido por clivagem do grupo acetal usando condições ácidas, como aq. HCl/THF ou resina Dowex, em solvente apropriado, como acetona, gera os aldeídos **xvii** (Método J). Alternativamente, silil éteres **xviii** são litiados em um modo análogo e reagidos com aldeídos ou cetonas apropriados para gerar álcoois **xix**. Proteção seguido por desproteção seletiva de silil éter primário com condições ácidas brandas, como 1% HCl em etanol seguido por uma oxidação usando periodinano Dess-Martin ou MnO₂ em solvente apropriado, como DCM, gera os aldeídos **xvii** (Método K).

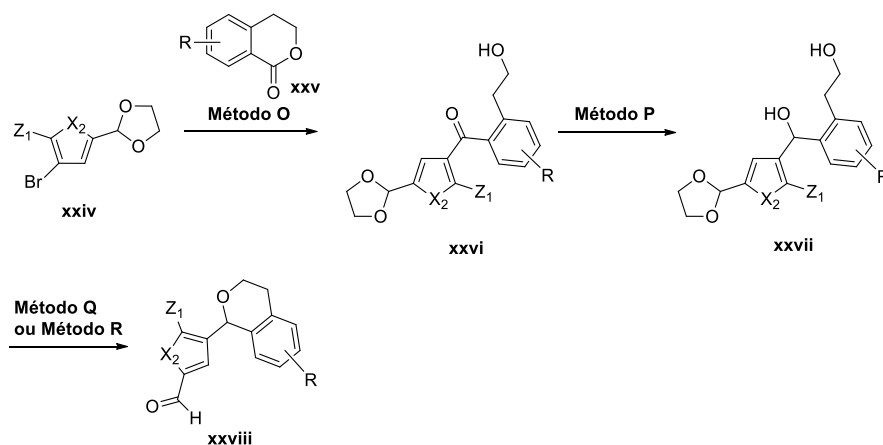
Esquema 5: Método geral para a preparação de aldeído substituído com isocromano xxiii



[00273] Esquema 5 descreve a síntese de aldeídos **xxiii** substituídos com um anel isocromano. Litação de um brometo apropriado **xx** usando alquil lítio, como n-BuLi ou t-BuLi seguido por adição de aldeídos **xxi** gera os álcoois **xxii** (Método L). Sob condições ácidas, como aq. HCl/THF ou TFA/água, ciclização e desproteção ocorrem para formar o aldeído **xxiii** (Método M). Alternativamente, desproteção dos silil éteres primários, seguido por ativação dos álcoois primários, como conversão ao iodeto ou mesilato, facilita ciclização usando Ag₂O ou base como NaH em solvente apropriado, como Et₂O ou DMF. Desproteção dos acetais gera aldeídos **xxiii** (Método N).

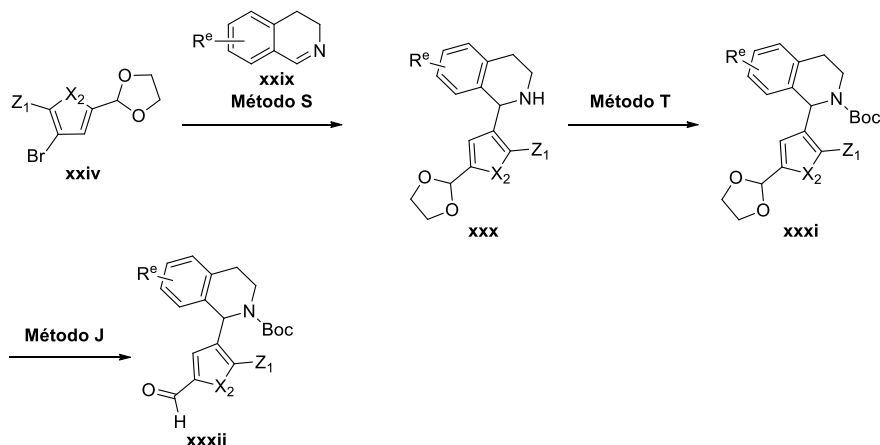
Esquema 6: Método geral para a preparação de aldeídos

substituídos com isocromano xxviii



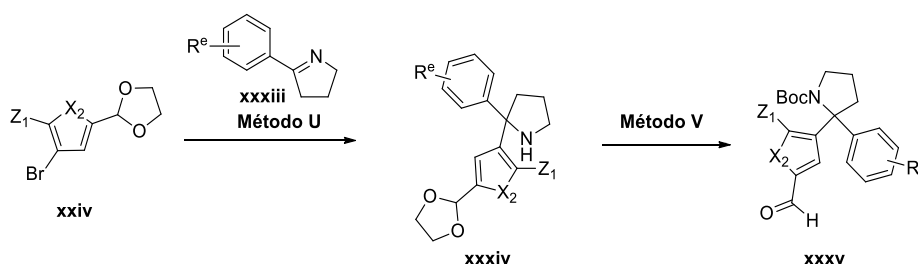
[00274] Esquema 3b descreve uma síntese alternativa de aldeídos **xxviii** substituídos com um anel isocromano. Litaçãoção de um brometo apropriado usando alquil lítio, como n-BuLi ou t-BuLi, em temperatura fria seguido por adição de lactonas **xxv** gera as cetonas **xxvi** (Método O). Redução da cetona por agente redutor, como NaBH₄ em um solvente apropriado, como THF, fornece álcoois **xxvii** (Método P). Sob condições ácidas, como aq. HCl/THF ou TFA/água ciclização e desproteção ocorrem para formar o aldeído **xxviii** (Método Q). Alternativamente, ativação dos álcoois primários, como conversão ao iodeto ou mesilato, facilita ciclização usando Ag₂O ou base como NaH em solvente apropriado, como Et₂O ou DMF. Desproteção dos acetais sob condições ácidas, como aq. HCl/THF ou TFA/água gera aldeídos **xxviii** (Método R).

Esquema 7: Método geral para a preparação de aldeído substituído com hidroisoquinolina xxxii



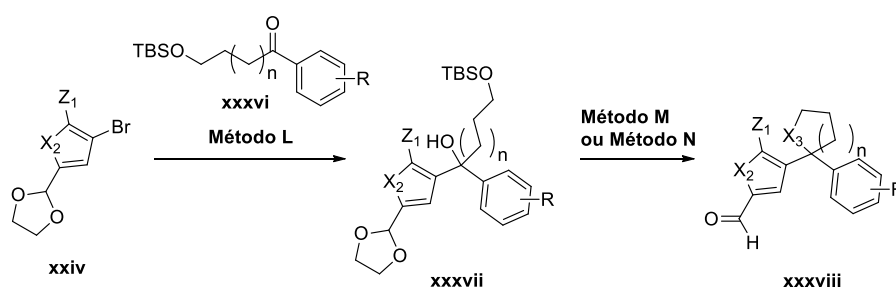
[00275] Esquema 4 descreve a síntese de aldeídos **xxxii**, substituído com um anel hidroisoquinolina. Litação de um heteroaril brometo apropriado usando alquil lítio, como n-BuLi ou t-BuLi em temperatura fria e adição de di-hidroisoquinolinas (imina) **xxix** na presença de ácido de Lewis, como complexo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, gera as hidroisoquinolinas **xxx** (Método S). Proteção de aminas sob condições gerais, como $(\text{Boc})_2\text{O}$ /DMAP em acetonitrila, gera carbamatos **xxxi** (Método T). Clivagem do grupo usando condições ácidas, como aq. HCl/THF ou resina Dowex em solvente apropriado, como acetona, gera os aldeídos **xxxii** (Método J).

Esquema 8: Método geral para a preparação de aldeído substituído com pirrolidina xxxv



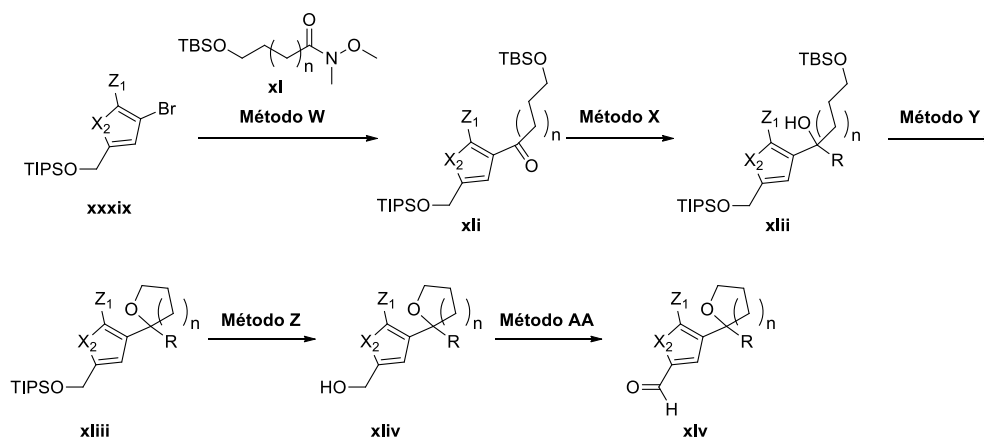
[00276] Esquema 8 descreve a síntese de aldeídos substituídos com um anel pirrolidina. Litação de brometos apropriados usando alquil lítio, como n-BuLi ou t-BuLi, em temperatura fria e adição de di-hidropirrolidinas (imina) **xxxiii** gera os intermediários pirrolidina **xxxiv** (Método U). Acetais **xxxiv** são tratados sob condições ácidas, como aq. HCl/acetona ou Dowex/acetona seguido por proteção de aminas sob condições usuais, como $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP em solvente apropriado, como acetonitrila, gera os aldeídos **xxxv** (Método V).

Esquema 9: Método geral para a preparação de aldeídos tiofeno e furano xxxviii



[00277] Esquema 9 descreve a síntese de aldeídos **xxxviii**. Álcoois **xxxvii** podem ser preparados por brometos apropriados **xxiv** e derivados de fenil cetona **xxxvi** sob uma condição de reação análoga descrita no esquema 5 (Método L). condições ácidas, como aq. HCl/THF ou TFA/água, ciclização e desproteção ocorrem para formar os aldeídos **xxxviii** (Método M). Alternativamente, desproteção dos silil éteres primários, seguido por ativação dos álcoois primários, como conversão ao iodeto ou mesilato, facilita ciclização usando Ag_2O ou base como NaH em solvente apropriado, como Et_2O ou DMF. Desproteção dos acetais sob condições ácidas, como aq. HCl/acetona ou Dowex/acetona, gera aldeídos **xxxviii** (Método N). Alternativamente, um grupo tritil enxofre em vez do grupo TBS éter fornece correspondente aldeído **xxxviii**.

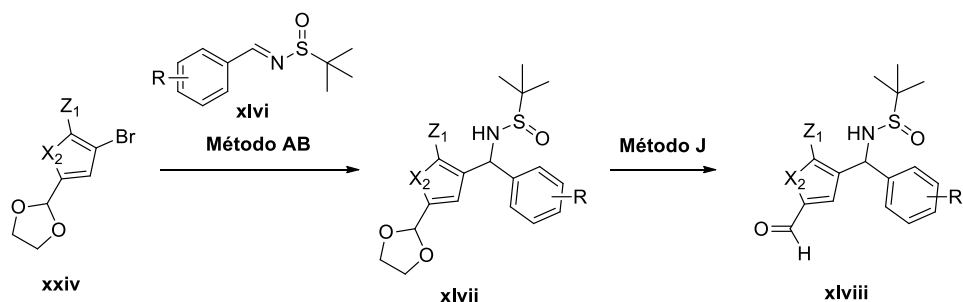
Esquema 10: Método geral para a preparação de aldeídos **xliv**



[00278] Esquema 10 descreve a síntese de aldeídos **xliv**. Litação de brometos apropriados **xxxix** usando alquil lítio, como n-BuLi ou t-BuLi, em temperatura fria e adição de Weinreb amidas **xl** gera correspondentes cetonas **xli** (Método W). Submeter as cetonas **xli** a alquilação com reagentes de Grignard apropriados ou reagentes alquil lítio em solvente apropriado, como THF, em temperatura fria gera álcoois **xlii** (Método X). Desproteção do grupo TBS seguido por ciclização interna sob condições ácidas, como 1% HCl em etanol, gera derivados de hidrofurano **xliii** (Método Y) e, então, desproteção de grupo TIPS

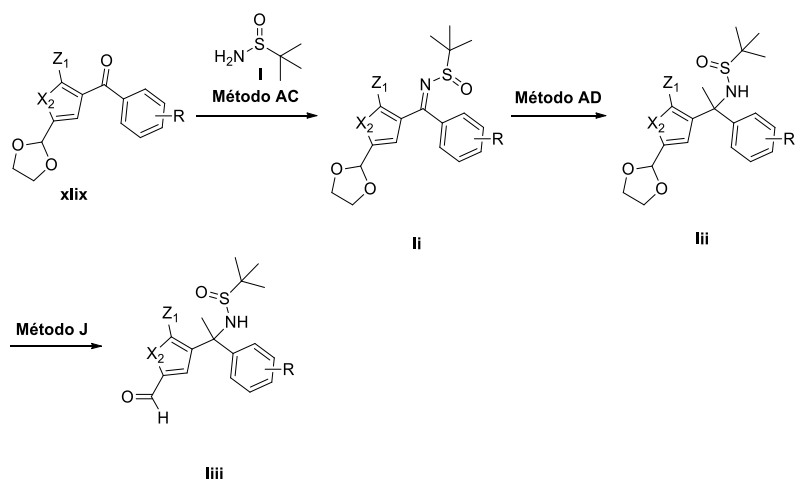
usando TBAF ou ácido, como aq. HCl/ THF ou TFA/ água (Método Z), seguido por oxidação por MnO₂ ou periodinano Dess-Martin em solvente apropriado, como DCM, fornece os aldeídos **xliv** (Método AA).

Esquema 11: Método geral para a preparação de aldeídos **xlvi**



[00279] Esquema 11 descreve a síntese de aldeídos **xlvi**. Litação de brometos apropriados **xxiv** usando alquil lítio, tal como n-BuLi ou t-BuLi, em temperatura fria e adição de sulfonamidas **xlvi** dá os compostos da fórmula **xlvi** (Método AB). Desproteção do grupo acetal sob condições análogas às descritas no Esquema 5 gera os aldeídos **xlvi** (Método J).

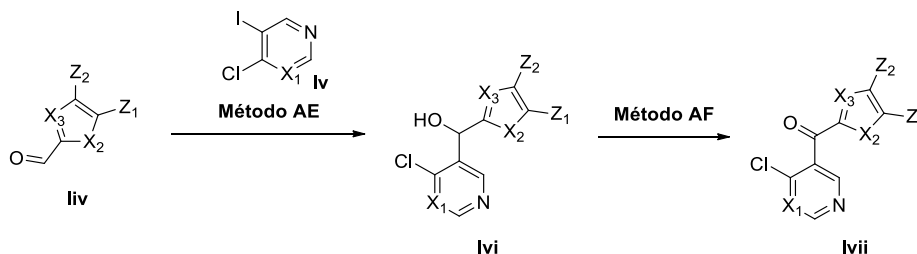
Esquema 12: Método geral para a preparação de aldeído **lii**



[00280] Esquema 12 descreve a síntese de aldeídos **lii**. Condensação de uma cetona apropriada **xlix** e 2-metilpropano-2-sulfonamida **I** usando ácido de Lewis, como ti(OEt)₄ em solvente adequado, tal como THF, dá os intermediários **li**. Os compostos **li** são tratados com MeLi em temperatura fria para dar compostos de fórmula **lii** e desproteção de grupo acetal em condições análogas àquelas

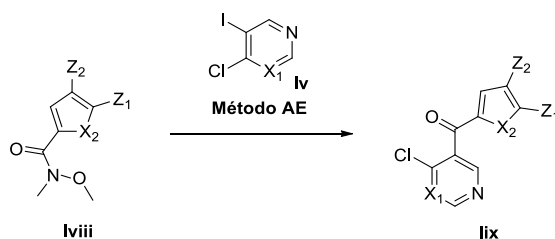
descritas no Esquema 5 dá os aldeídos **liii** (Método J).

Esquema 13: Método geral para a preparação de diaril cetonas **lvii**



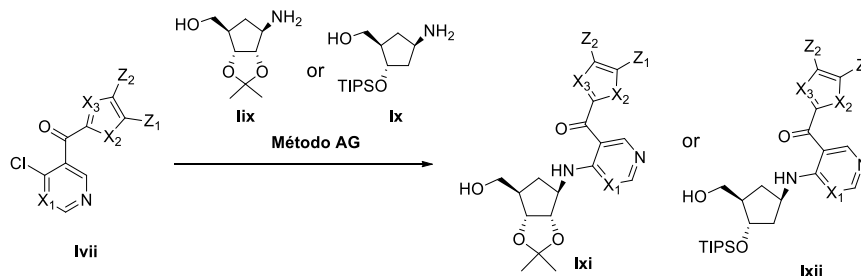
[00281] Esquema 13 descreve a síntese de diaril cetona intermediários **lvii**. Litaçãoção de bis-halogenadas pirimidinas ou piridinas **Iv** pode ser seguida por adição de aldeídos **liv** para gerar diaril álcoois **lvii** (Método AE). Oxidação para exemplo com MnO_2 ou periodinano Dess-Martin fornece diarilcetonas **lvii** (Método AF).

Esquema 14: Método geral para a preparação de diaril cetonas **lix**



[00282] Esquema 14 descreve que as diarilcetonas **lix** podem também ser acessadas por reação de amidas Weinreb **lviii** com pirimidinas bis-halogenadas ou piridinas **Iv** (método AE).

Esquema 15: Método geral para a síntese de ceto arilaminas **lxi** e **lxii**

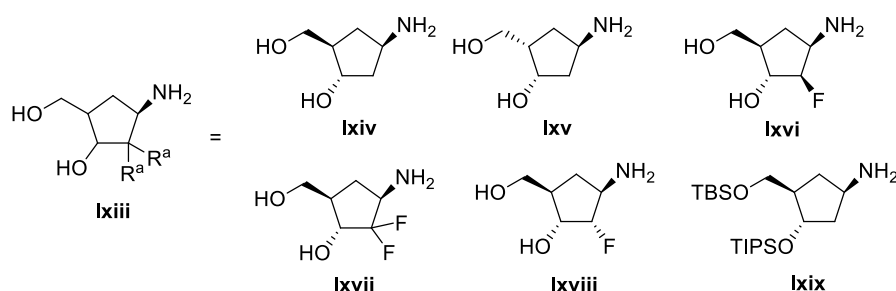


[00283] Esquema 15 mostra uma via sintética para a preparação de compostos de fórmula **lxi** e **lxii**. Diaril cetonas **lvii** podem ser tratadas com aminas apropriadas, como (1R,2S,3R,4R)-1-amino-2,3-(isopropilidenil)di-hidróxi-4-hidroximetil ciclopentano **lix** (preparado de

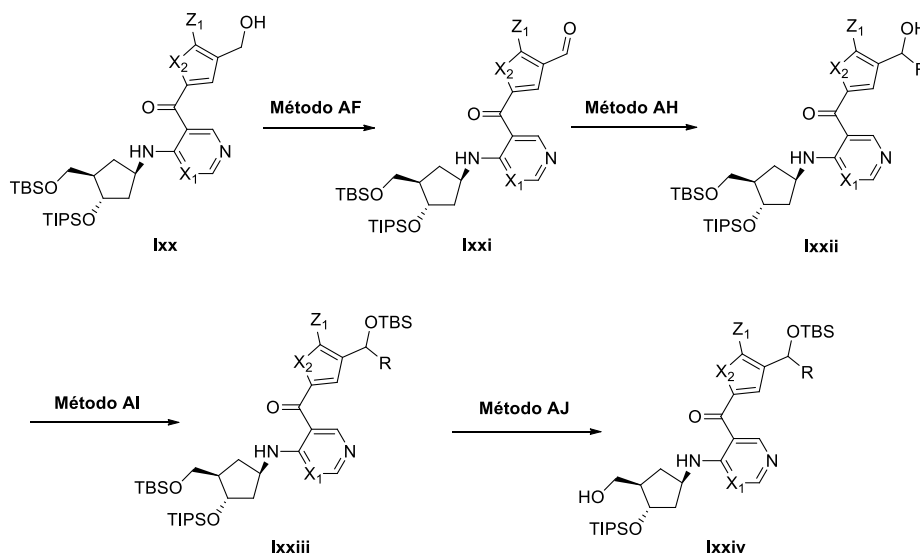
acordo com Claiborne, C.F. et al; Publicação de pedido PCT WO 2008/019124) ou **Ix** na presença de uma base apropriada, como K_2CO_3 , DIEA ou TEA em um solvente polar, como iPrOH, PrOH, nBuOH ou DMF (Método AG).

[00284] Aminas alternativas podem ser usadas nessa reação (Método AG, esquema 15) como aquelas mostrada pela fórmula geral **Ixiii** e representada por **Ixiv** a **Ixix** no Diagrama A abaixo. Sais da amina, como o cloridrato, podem geralmente ser usados nesta reação com os equivalentes de base apropriados. Para amina **Ixiv** ver: Ober, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18143-18149; para **Ixv** ver: Armitage, I. et al. Publicação de pedido de patente US 2009/0036678; para **Ixvi**, **Ixvii**, **Ixix** ver: Biggadike, K. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, 3, 549-554; Borthwick, A.D. et al. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 179-186.

Diagrama A

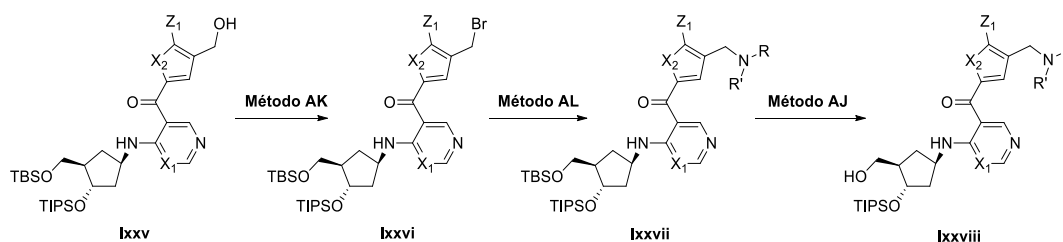


Esquema 16: Método geral para a preparação de intermediários cetoaril Ixxiv



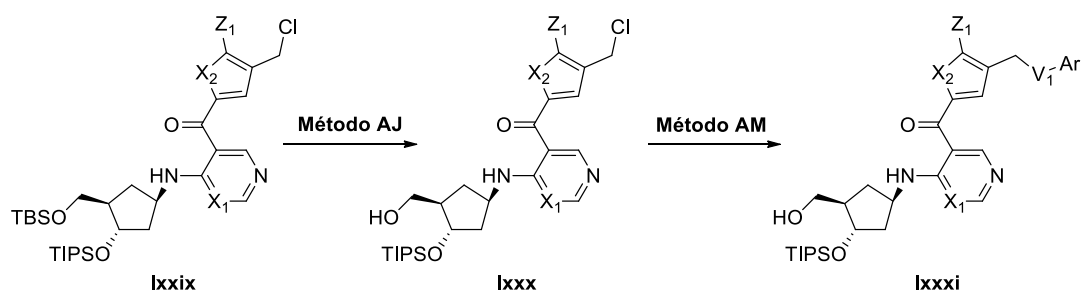
[00285] Esquema 16 descreve a síntese de intermediários di-aril cetona **lxxiv**. Os álcoois intermediários **lxx** podem ser oxidados aos aldeídos **lxxi** (Método AF). Os aldeídos **lxxi** podem ser reagidos com reagentes de Grignard apropriados ou reagentes organolítio para gerar compostos de fórmula **lxxii** (Método AH). Uma proteção adequada, como grupo TBS ou TIPS sob condições gerais (Método AI) e desproteção do TBS éter primário sob condições ácidas brandas, como 1% aq.HCl em etanol, em temperatura fria gera compostos de fórmula **lxxiv** (Método AJ).

Esquema 17: Método geral para a preparação de intermediários cetoaril lxxviii



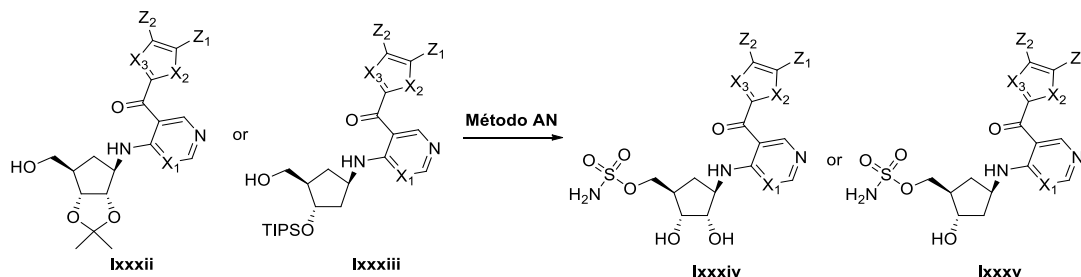
[00286] Esquema 17 descreve a síntese de intermediários ceto aril **lxxviii**. Os álcoois intermediários **lxxv** são ativados, por exemplo por conversão ao brometo ou cloreto sob condições padrões, como PPh_3 com CBr_4 ou CCl_4 em solvente apropriado, como DCM, para gerar alquil haletos intermediários **lxxvi** (Método AK) e reagidos com aminas apropriadas na presença de base, como DIEA ou Et_3N para gerar derivados amina **lxxvii** (Método AL). Nucleófilos adicionais podem ainda ser empregados. Por exemplo, o brometo pode ser reagido com um álcool ou alcóxido para gerar éteres. O nucleófilo nitrogênio pode ser parte de um anel aromático, por exemplo um pirrol, imidazol, ou indol. Uma estratégia adequada de proteção/desproteção como aquela mostrada no método AJ no esquema 16 gera os intermediários **lxxviii**.

Esquema 18: Método geral para a preparação de intermediários cetoaril lxxx



[00287] Esquema 18 descreve a síntese de intermediários cetó aril **lxxxi** em que V_1 é S ou O. O álcool é ativado, por exemplo, por conversão ao brometo ou cloreto, e reagido com derivados apropriados de álcool ou tiol, como fenóis ou benzenetióis opcionalmente substituídos, para gerar intermediários éter ou tio éter **lxxxi**.

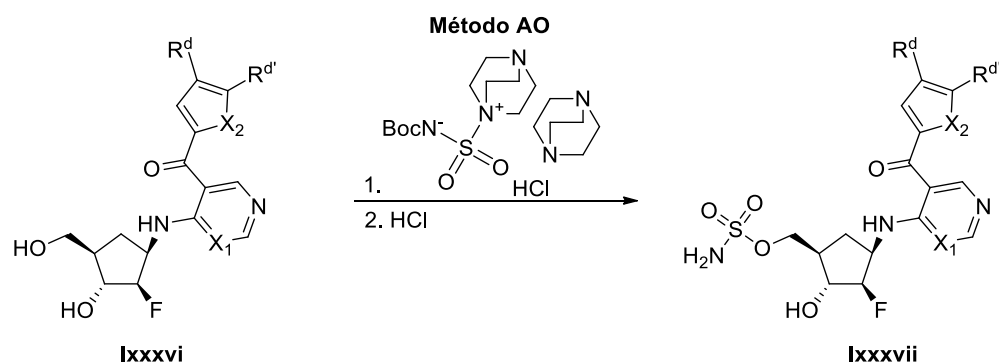
Esquema 19: Método geral para a preparação de derivados sulfamato de cetó arilaminas



Esquema 19 ilustra a síntese de compostos com estrutura general **lxxxiv** e **lxxxv**. Uma sequência de duas etapas que consiste em sulfamação e desproteção completa a síntese de cetopirimidinas (cetopiridinas) **lxxxiv** e **lxxxv**. A acetônida pode ser removida sob condições ácidas, como aq. HCl/THF ou TFA/água, e o grupo silil pode ser removido sob condições ácidas, como aq. HCl/THF H_3PO_4 /acetonitrila ou TFA/água, ou usando uma fonte de fluoreto apropriada, como TBAF ou TASF. Se usando um diol bis protegido como **lxix** o grupo silil (TBS) pode ser seletivamente removida a partir do álcool primário (por exemplo, condições ácidas brandas em temperatura reduzida, como 1% HCl em EtOH a 4°C) antes de sulfamação. Quando usando aminas com álcoois desprotegidos, como

Ixiv a Ixviii, uma estratégia de grupo de proteção apropriado pode ser empregada para gerar o sulfamato desejado. Por exemplo, proteção dos álcoois livres pode ser conseguida por tratamento prolongado com TBSCl em DMF, que é então submetido a desproteção seletiva do grupo silil primário com ácido brando em temperatura reduzida. Subsequente sulfamação e desproteção fornece o sulfamato desejado.

Esquema 20: Procedimento para sulfamação seletiva



[00288] Um procedimento de sulfamação seletiva pode ainda ser empregado como mostrado no esquema 11. O procedimento emprega um reagente de Burgess modificado (Armitage, I. et al. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2626-2629) seguido por tratamento com ácido para desproteger o sulfamato (Método AO).

Preparação de entidades químicas exemplares

Definições

AA	método LCMS usando acetato de amônio
ACN	Acetonitrila
aq	aquoso
Boc	terc-Butoxicarbonila
BPR	Regulador de pressão de retorno
C	Celsius
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
DCM	cloreto de metileno
DEA	dietilamina
DIAD	azodicarboxilato de di-isopropila

DiBAL-H	di-isobutilalumínio hidreto
DIEA	di-isopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
DME	dimetil éter
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EtOAc	acetato de etila
FA	Método LCMS usando ácido fórmico
FR	Vazão
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
IC ₅₀	concentração inibitória 50%
KHMDs	Hexametildisilazida de potássio
LAH	hidreto de lítio alumínio
LCMS	Cromatografia líquida com espectrometria de massa
LC	Cromatografia líquida
m/z	massa para carga
min	Minuto(s)
NBS	N-bromossuccinimida
NCS	N-clorossuccinimida
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	ressonância magnética nuclear
PPh ₃	Trifenilfosfina
PPTS	<i>p</i> -toluenossulfonato piridínio
psi	libras por polegada quadrada
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
R _f	Fator de retenção
ta	Temperatura ambiente

SFC	Cromatografia de fluido supercrítico
STAB	Triacetoxiboro-hidreto de sódio
TAS-F	tris(dimetilamino)sulfônio difluorotrimetilsilicato
TBAF	fluoreto de tetra-n-butilamônio
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsilila
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxila
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	hidrofurano
TIPS	Tri-isopropilsilila
TLC	Cromatografia em camada fina
TMS	trimetilsilila

[00289] Métodos analíticos

[00290] Condições RMN: Espectros ¹H RMN são executados em um 400 MHz Bruker a menos que indicado de outro modo.

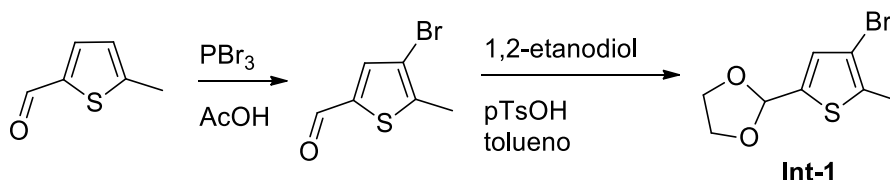
Condições de LCMS:

[00291] Espectros LCMS são registrados em um sistema Hewlett-Packard HP1100 ou Agilent 1100 Series LC conectado a um espectrômetro de massa usando coluna de fase reversa C18. Vários gradientes e tempos de execução são selecionados a fim de melhor caracterizar os compostos. Fases móveis são baseadas em gradientes ACN/água e contêm 0,1% ácido fórmico (métodos indicados FA) ou 10 mM acetato de amônio (métodos indicados AA). Um exemplo de um gradiente de solvente que é usado é 100% fase móvel A (fase móvel A = 99% água + 1% ACN + 0,1% ácido fórmico) a 100% fase móvel B (fase móvel B = 95% ACN + 5% água + 0,1% ácido fórmico) em uma vazão de 1 mL/min por 16,5 min e.

[00292] Um especialista na técnica reconhecerá que modificações do gradiente, comprimento da coluna, e vazão são possíveis e que algumas condições podem ser mais apropriadas para a caracterização

dos compostos do que outras, dependendo das espécies químicas sendo analisadas.

Exemplo 1: 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano Int-1



Etapa 1: 4-Bromo-5-metil-2-tiofenocarbaldeído

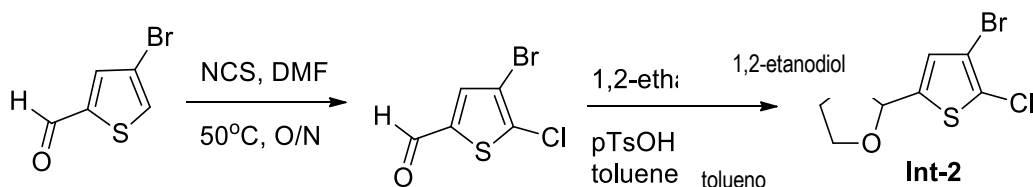
[00293] Um frasco de fundo redondo de 1000 mL foi carregado com 5-metil-2-tiofenocarboxaldeído (15 g, 120 mmols) e ácido acético (200 mL, 4000 mmols). Adicionado tribrometo de piridínio (48,5 g, 137 mmols). Aquecido em um banho de óleo a 40°C por 24 h. Mistura de reação foi resfriada até ta e vertida em água (1L). Camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO_3 saturado e em seguida com salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. Submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente de hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um sólido branco (rendimento = 11,44g). ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 9,87 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano

[00294] A um frasco de fundo redondo foi adicionado 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarbaldeído (4,23 g, 20,6 mmols), 1,2-etanodiol (7,80 mL, 1,40E2 mmol), ácido p-toluenossulfônico mono-hidrato (0,39 g, 2,1 mmols), e 100 ml de tolueno. A mistura de reação resultante foi aquecida em refluxo com uma armadilha Dean-Stark durante a noite. A mistura foi resfriada até ta. EtOAc foi adicionado e a mistura foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e água. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado (hexanos/EtOAc=9/1 como eluente) para gerar 4,2g do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 6,99 (s, 1H), 6,02 (s, 1H),

4,15 – 4,09 (m, 2H), 4,06 – 3,99 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 2: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano Int-2



Etapa 1: 4-bromo-5-clorotiofeno-2-carbaldeído

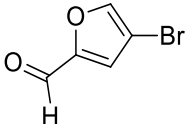
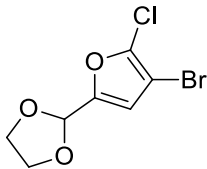
[00295] A uma solução de 4-bromotiofeno-2-carbaldeído (20 g, 100 mmols) em DMF (49 mL, 630 mmols) foi adicionado N-clorossuccinimida (21 g, 160 mmols), em porções. A mistura de reação foi agitada a 50°C durante a noite. A solução resultante foi resfriada até ta e então vertida em 500mL de água gelada (um precipitado rosa claro se formou). O precipitado foi coletado através da filtração a vácuo e em seguida seco em um forno de vácuo para gerar 19,35 g do composto do título como um sólido bronze claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

Etapa 2: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano

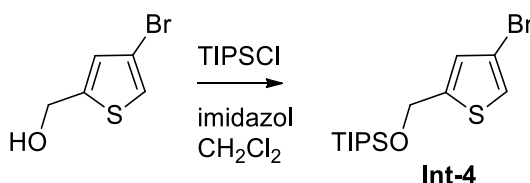
[00296] A uma solução de 4-bromo-5-clorotiofeno-2-carbaldeído (19,35 g, 85,81 mmols) em tolueno (300 mL, 2000 mmols) foi adicionado 1,2-etanodiol (23,9 mL, 429 mmols) e ácido p-toluenossulfônico mono-hidrato (0,816 g, 4,29 mmols). A mistura de reação foi ajustada com uma armadilha Dean-Stark, agitada em refluxo durante a noite sob gás argônio. A reação foi extinta com água (300mL), extraída com EtOAc (3x150mL), lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para gerar ~28 g de produto bruto como um óleo marrom. O produto foi purificado por cromatografia flash (330g coluna, DCM carregado) com 0-10% EtOAc em hexanos durante 20 min para gerar 21,25 g do composto do título como um óleo âmbar. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,99 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 2H).

[00297] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo

análogo ao descrito acima partindo dos materiais de partida correspondentes:

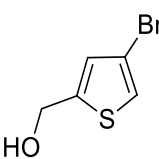
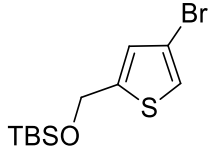
Material partida	de	Produto (Int #)	Dados RMN
		 Int-3	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,53 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 2H).

Exemplo 3: [(4-Bromo-2-tienil)metóxi](tri-isopropil)silano Int-4

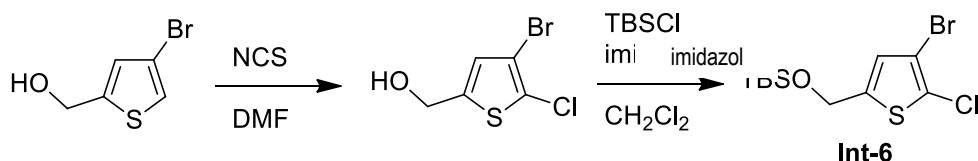


[00298] A uma solução de (4-bromo-2-tienil)metanol (9,11 g, 47,2 mmols) em DCM (200 mL, 4000 mmols) foi adicionado 1H-imidazol (4,82 g, 70,8 mmols) seguido por cloreto de tri-isopropilsilila (12,5 mL, 59,0 mmols) em ta, e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi extinta pela adição de água (150 mL) e extraída com DCM (50 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi carregado sobre a coluna como uma solução em hexanos. Cromatografia foi realizada (330 g coluna, 0-5% EtOAc:hexanos durante 40 min) para gerar o composto do título. rendimento = 15,6 g, ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,14 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,26 – 1,04 (m, 21H).

[00299] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima, usando TBSCl em vez de TIPSCl:

Material partida	de	Produto (Int #)	Dados RMN
		 Int-5	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,73 – 6,70 (m, 1H), 4,72 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H)..

Exemplo 4: [(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)metóxi](terc-butil)dimetilsila

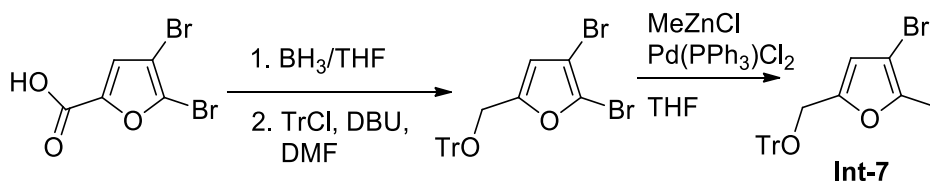
no Int-6**Etapa 1: (4-Bromo-5-cloro-2-tienil)metanol**

[00300] A uma solução de (4-bromo-2-tienil)metanol (5,00 g, 25,9 mmols) em DMF (10,0 mL) foi adicionado N-clorossuccinimida (4,15 g, 31,1 mmols), e a reação foi aquecida a 60°C por 3h. A reação foi deixada resfriar até ta e agitada por 14h. A reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado Et₂O e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi concentrado e em seguida purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (120 g, eluindo com 15% EtOAc em hexanos, 70mL/min fluxo) para gerar 4,08g do composto do título como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,84 (s, 1H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,86 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

Etapa 2: [(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)metóxi](terc-butil)dimetilsilano

[00301] A uma solução de (4-bromo-5-cloro-2-tienil)metanol (3,50 g, 15,4 mmols) em DCM (48,3 mL) foi adicionado 1H-imidazol (1,57 g, 23,1 mmols) seguido por TBSCl (2,55 g, 16,9 mmols) em ta, e a mistura foi agitada por 2h. A reação foi extinta por adição de água (100mL) e extraída com hexano (100 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo como purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (120 g, eluindo com 0% EtOAc em hexano por 3min então gradiente a 5% EtOAc em hexano durante 10min, 50mL/min fluxo) para gerar 5,01g do composto do título como sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,60 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Exemplo 5: 3-Bromo-2-metil-5-[(tritolóxi)metil]furano Int-7



Etapa 1: (4,5-Dibromo-2-furil)metanol

[00302] A uma solução de ácido 4,5-dibromo-2-furoico (10,0 g, 37,0 mmols) em THF (174,8 mL, 2154 mmols) foi lentamente adicionado 1,0 M de borano em THF (52,4 mL, 52,4 mmols) como gás evoluído. Na direção do fim da adição de borano a mistura de reação progrediu de uma solução clara para uma mistura turva branca. Quando borbulhamento cessou um condensador de refluxo foi conectado e a mistura resultante de reação foi aquecida a 80°C durante a noite. Ao longo da primeira hora de aquecimento, a mistura turva progrediu até uma solução rosa clara. A reação foi resfriada até ta e extinta via adição de NaHCO₃ aquoso saturado (cuidado, evolução de gás). Mistura de reação foi transferida a um funil de separação e diluída com Et₂O (200 mL). Camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída 1 x Et₂O (40 mL). Camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. Cromatografia foi realizada (220 g coluna, 0-30% EtOAc:hexanos como eluente) para gerar o composto do título. Rendimento = 7,25 g. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,41 (s, 1H), 4,59 (s, 2H).

Etapa 2: 2,3-Dibromo-5-[(tritolóxi)metil]furano

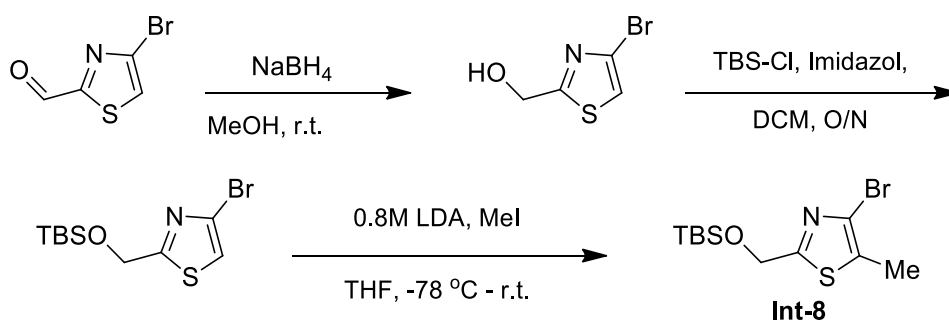
[00303] A uma solução de (4,5-dibromo-2-furil)metanol (10,5 g, 41,0 mmols) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (18,4 mL, 123 mmols) em DMF (41,0 mL, 5,30E2 mmol) foi adicionado cloreto de trifenilmetila (28,6 g, 102 mmols). A mistura resultante foi agitada em ta durante a noite. Mistura de reação foi partitcionada entre água (200 mL) e EtOAc (500 mL). Camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída 2 x EtOAc (100 mL cada). Camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. Resíduo bruto

foi adsorvido ao Celite (75 mL) para carregamento seco sobre a coluna. Cromatografia foi realizada (330 g coluna, 0-8% EtOAc:hexanos como eluente) para gerar o composto do título. rendimento = 19,5 g. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,55 – 7,45 (m, 6H), 7,39 – 7,24 (m, 9H), 6,32 (s, 1H), 4,07 (d, J = 0,6 Hz, 2H).

Etapla 3: 3-Bromo-2-metil-5-[(tritolóxi)metil]furano

[00304] A uma solução de 2,3-dibromo-5-[(tritolóxi)metil]furano (9,5 g, 19 mmols) em THF (110 mL, 1400 mmols) foi adicionado 2,00 M de cloreto metilzinco em THF (38,14 mL, 76,27 mmols) e a mistura foi purgada com vácuo/argon. Bis(trifenilfosfina)paládio(II) cloreto (1,338 g, 1,907 mmol) foi, então, adicionado e a mistura resultante foi agitada durante a noite em ta. Mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi, então, concentrado em vácuo. O resíduo bruto foi adsorvido ao Celite (100 mL) par carregamento a seco sobre a coluna. Cromatografia foi realizada (0-5% EtOAc:hexanos como eluente, 220 g coluna) gerou o composto do título. Rendimento = 5,06 g. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,55 – 7,45 (m, 6H), 7,37 – 7,30 (m, 6H), 7,28 – 7,23 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Exemplo 6: 4-Bromo-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol Int-8



Etapla 1: (4-Bromo-tiazol-2-il)-metanol

[00305] A uma solução de 4-bromo-2-formiltiazol (4,00 g, 20,8 mmols) em metanol (60,0 mL, 1480 mmols) foi lentamente adicionado hidroborato de sódio (0,946 g, 25,0 mmols), e a reação foi agitada em ta por 20 min. A reação foi concentrada em vácuo, diluída com EtOAc,

e lavada com água 2x e então salmoura 1x. Camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (40g coluna, 20% - 50% EtOAc em hexanos durante 30min) para gerar um óleo amarelo claro. Rendimento = 3,28 g. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,22 (s, 1H), 4,95 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,2 Hz, 1H). LCMS (FA): 196,0 m/z (M + 1).

Etapla 2: 4-Bromo-2-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-1,3-tiazol

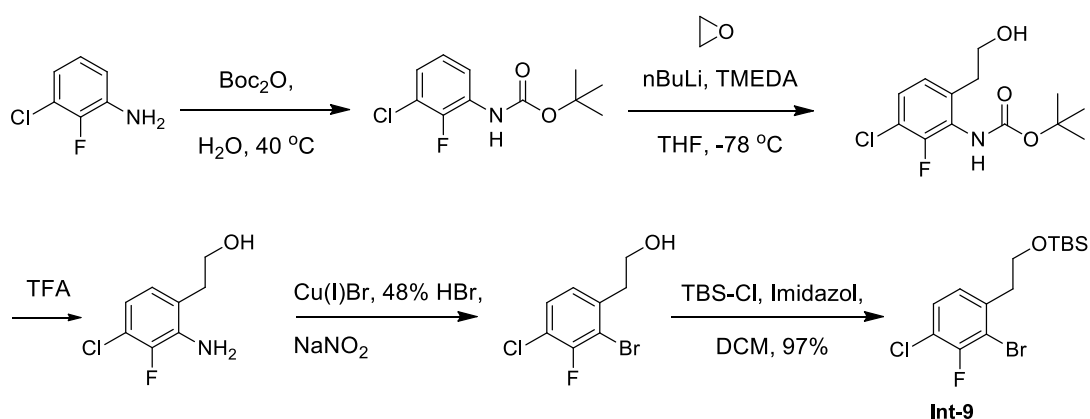
[00306] (4-Bromo-tiazol-2-il)-metanol (3,28 g, 16,9 mmols), DCM (32,8 mL, 512 mmols), cloreto de terc-butildimetilsilila (3,18 g, 21,1 mmols), 1H-imidazol (2,88 g, 42,2 mmols) e N,N-dimetilaminopiridina (103 mg, 0,845 mmol) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 250 mL em ta e agitados durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc e água, e a camada orgânica foi lavada 1x água, 2x NH₄Cl saturado e 1x salmoura. A camada orgânica foi, então, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia de coluna (40g ISCO, 4% EtOAc em hexanos isocráticos) para gerar o composto do título como um óleo incolor limpo. Rendimento = 5,09 g. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,17 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Etapla 3: 4-Bromo-2-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-5-metil-1,3-tiazol

[00307] Uma solução de 4-bromo-2-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-1,3-tiazol (0,500 g, 1,62 mmol) em THF (1,50 mL, 18,5 mmols) foi resfriada até -78°C. 0,8 M de lítio di-isopropilamida em THF (2,25 mL, 1,80 mmol) foi adicionado sob gotejamento a -78°C. A reação se tornou uma cor amarela na adição. A reação foi deixada agitar por 30min sob uma atmosfera de argônio a -78°C. Metil iodeto (0,500 mL, 8,03 mmols) foi adicionado, e a reação foi agitada a -78°C por 30min então deixada aquecer até ta. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado

e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada 2x com NH_4Cl saturado e 1x salmoura e então seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O material foi purificado via cromatografia em coluna (24g ISCO 1% EtOAc em hexanos isocráticos) para gerar um óleo incolor limpo. Rendimento = 452 mg. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 4,85 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,15 (s, 6H). LCMS (FA): 324,4 m/z (M + 1).

Exemplo 7: [2-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etóxi](terc-butil)dime tilsilano Int-9



Etapa 1: (3-cloro-2-fluorofenil)carbamato de terc-butila

[00308] 2-Flúor-3-cloroanilina (3,00 g, 0,0206 mol), di-terc-butildicarbonato (9,44 g, 0,0433 mol), THF (46,3 mL, 0,571 mol), N,N-dimetilaminopiridina (252 mg, 0,00206 mol) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 250mL com agitação vigorosa e aquecida em ta durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc, e então lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (0,5% EtOAc em eluentes hexanos isocráticos, 80g coluna ISCO, 50 mL/min) para gerar 3,40g (67%) do produto como um óleo incolor limpo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,06 – 7,97 (m, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 1,53 (s, 9H)

Etapa 2: [3-cloro-2-flúor-6-(2-hidroxietil)fenil]carbamato de terc-butila

[00309] Uma solução de (3-cloro-2-fluorofenil)carbamato de terc-butila (1,58 g, 6,43 mmols) foi dissolvida em THF (20,0 mL, 246 mmols) foi resfriada até -78°C sob uma atmosfera de argônio. N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina (2,27 mL, 15,0 mmols) foi adicionado seguido por 1,40 M de sec-butilítio em ciclo-hexano (10,4 mL, 14,5 mmols) e a solução mudou para uma cor amarela clara. A reação foi aquecida a 0°C e, então, imediatamente resfriada de volta para -78°C. Separadamente, óxido de etileno (1,61 mL, 32,2 mmols) foi condensado a 0°C e transferido via cânula para a reação. A reação foi agitada a -78°C por 30min então aquecida até ta. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado, extraída 2x com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (80g ISCO, 10% - 50% EtOAc em hexanos) para gerar 0,852g (45%) do produto como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,90 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapas 3: 2-(2-Amino-4-cloro-3-fluorofenil)etanol

[00310] [3-cloro-2-flúor-6-(2-hidroxietil)fenil]carbamato de terc-butila (0,752 g, 2,60 mmols) foi pesado em um frasco de fundo redondo de 50mL. Ao frasco foi adicionado TFA (4,00 mL, 51,9 mmols), em cujo ponto gás evoluiu. Uma vez cessada a evolução do gás, a reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e extraído 2x com DCM. Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi carregado sobre uma coluna Gold ISCO 40g eluindo com 50% EtOAc em hexanos isocráticos para gerar 0,421g (86%) do produto como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,80 – 6,72 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Etapla 4: 2-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanol

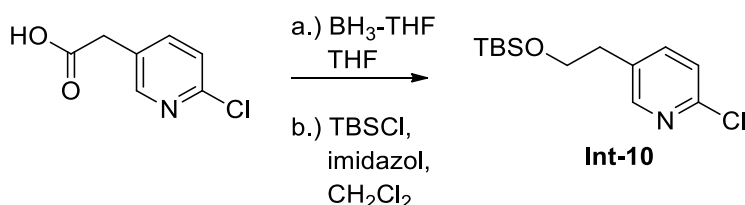
[00311] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com [2-(2-amino-4-cloro-3-fluorofenil)etanol (0,420 g, 2,22 mmols) e 8,90 M de ácido hidrobromico em água (3,61 mL, 32,2 mmols), e a mistura foi resfriada em um banho de gelo. A esta foi adicionada uma solução resfriada em gelo de nitrito de sódio (0,153 g, 2,22 mmols) em ~1ml de água sob gotejamento. Uma solução marrom resultou. Em um frasco separado, brometo de cobre (I) (0,318 g, 2,22 mmols) e 8,90 M de ácido bromídrico em água (0,723 mL, 6,43 mmols) foram combinados e resfriados em um banho de gelo. A segunda solução foi adicionada à primeira via adição em gotejamento rápido e a mistura foi aquecida até ta. A reação foi extinta com água, e a mistura aquosa foi extraída 3x com DCM. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (24g Gold ISCO, 30% EtOAc em hexanos isocráticos 25mL/min) para gerar 0,442g (79%) do produto como óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapla 5: [2-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etóxi](terc-butil)dimetil silano

[00312] A uma solução de 2-(2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanol (0,442 g, 1,74 mmol) em DCM (4,78 mL, 74,6 mmols) foi adicionado 1H-imidazol (0,308 g, 4,52 mmols) seguido por cloreto de terc-butildimetilsilila (0,309 g, 2,05 mmols). A reação foi agitada por 30 min em ta. A reação foi extinta com água, as camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída 2x com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (40g ISCO, 0-10% EtOAc em hexanos

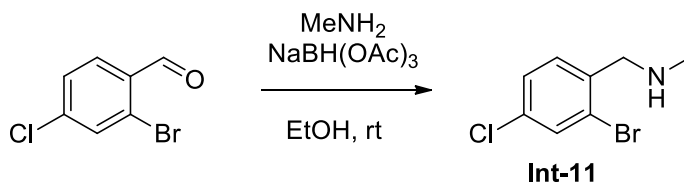
durante 20min) para gerar 0,620g (97%) de um óleo incolor limpo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

Exemplo 8: 5-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-2-cloropiridina Int-10



[00313] Este composto foi preparado de modo análogo ao descrito no **Exemplo 11**, Etapa 1, começando com ácido (2-cloropiridil)-5-acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

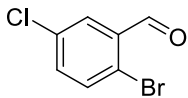
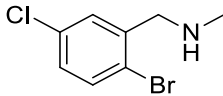
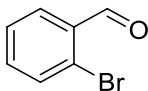
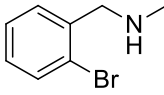
Exemplo 9: 1-(2-Bromo-4-clorofenil)-N-metilmetanamina Int-11



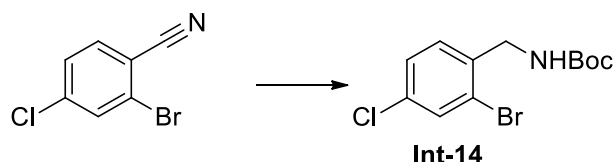
[00314] A uma solução de 2-bromo-4-clorobenzaldeído (3,00 g, 13,7 mmols) em etanol (10,0 mL, 171 mmols) foi adicionado 8,4 M de metilamina em etanol (3,27 mL, 27,3 mmols) e a mistura foi agitada por 4h em ta. A mistura foi resfriada a 0°C e Triacetoxiboro-hidreto de sódio (3,04 g, 14,4 mmols) foi adicionado em porções. A reação foi agitada por 1h. A reação foi concentrada em vácuo, e então 1N NaOH (200mL) foi adicionado ao resíduo e a mistura foi extraída com DCM (200mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (40g, eluindo com 5% MeOH em DCM por 5min então gradiente a 10% MeOH em DCM

durante 15min, 40mL/min fluxo) para gerar 2,5 g do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 1H).

[00315] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos correspondentes materiais de partidas:

Material de partida	Produto (Int #)
	 Int-12
	 Int-13

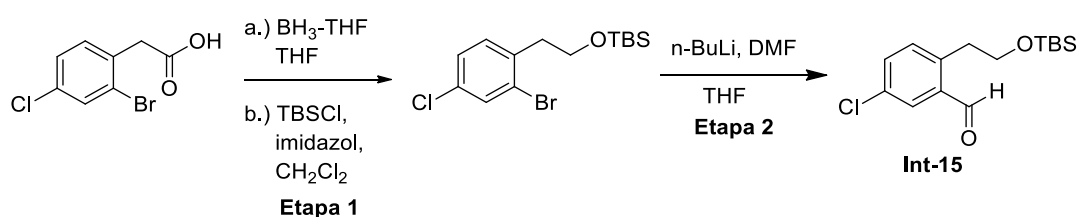
Exemplo 10: (2-bromo-4-clorobenzil)carbamato de terc-butila Int-14



[00316] Em um frasco de microondas, uma solução de 2-bromo-4-clorobenzonitrila (1,0 g, 4,6 mmols) em tolueno (6,00 mL, 56,3 mmols) foi purgada com argônio e fechada com uma tampa. À solução foi adicionado 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0,816 mL, 4,62 mmols) seguido por tetraisopropóxido de titânio (1,36 mL, 4,62 mmols) em ta, e a mistura foi agitada a 60°C por 24 h. A reação foi resfriada até ta e extinta por adição de 1N HCl. A mistura foi lavada com EtOAc (x2). A camada de água foi basificada pela adição de 3N NaOH até pH ~10 e extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN (3,00 mL, 57,4 mmols) e di-terc-butildicarbonato (1,01 g, 4,62 mmols) foi adicionado. Alguns precipitados incolores

foram observados. À mistura foi adicionada trietilamina (0,9658 mL, 6,930 mmols) e a suspensão se tornou uma solução limpa. Depois de 30min, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (24g, eluindo com 5% EtOAc em Hexano, 40mL/min fluxo) para gerar o composto do título como sólido incolor. Rendimento 404mg (27%).

Exemplo 11: 2-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-5-clorobenzaldeído Int-15



Etapa 1: [2-(2-Bromo-4-clorofenil)etóxi](terc-butil)dimetilsilano

[00317] A uma solução de ácido (2-bromo-4-clorofenil)acético (25,0 g, 100 mmols em THF (400 mL, 5000 mmols) foi adicionado lentamente 1,0 M de borano em THF (120,2 mL, 120,2 mmols) em ta. Quando cessou o borbulhamento a mistura de reação resultante foi aquecida a 60°C durante a noite. Reação foi extinta via adição cuidados lenta de 1,0 M de HCl em água (300 mL, 300 mmols). THF foi removido em vácuo o resíduo resultante foi particionado entre Et_2O e água. Camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída 2 x Et_2O . Os solventes orgânicos combinados foram secos, filtrados e concentrados em vácuo. Rendimento bruto: 23,1 g.

A uma solução de álcool bruto produzido acima (23,5 g, 99,8 mmols) em DCM (435,2 mL, 6789 mmols) foi adicionado 1H-imidazol (11,89 g, 174,6 mmols) seguido por cloreto de terc-butildimetilsilila (22,56 g, 149,7 mmols) em ta, e a reação foi agitada por 24h. A reação foi extinta por adição de água (250 mL) e extraída com DCM (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (750g, Hexanos então 0-10%

EtOAc/Hexanos durante 50 min) para gerar o composto do título. Rendimento: 23,9 g (69% - 2 Etapas). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

**Etapla 2: Condições de reação A (como descrito no Exemplo 11):
2-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]-etil)-5-clorobenzaldeído**

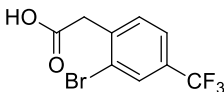
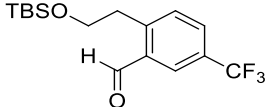
[00318] Uma solução de [2-(2-bromo-4-clorofenil)etóxi](terc-butil)dimetilsilano (15,5 g, 44,3 mmols) em THF (197 mL, 2430 mmols) foi resfriada até -78 C, em cujo ponto foi adicionado 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (24,8 mL, 62,0 mmols). Após agitação por 5 min, DMF (5,15 mL, 66,5 mmols) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a -78°C por 10 min. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl aq. Saturado (150 mL) e então foi aquecida até ta. Mistura de reação foi novamente diluída com água (60 mL, suficiente para dissolução completa de sólido branco). THF foi removido em vácuo. Resíduo aquoso foi diluído com Et_2O (300 mL), as camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída 2 x Et_2O (70 mL cada). Camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi carregado sobre a coluna como uma solução em Hexano. Cromatografia foi realizada (330 g coluna, 0-20% EtOAc:hexanos durante 50 min) para gerar o composto do título. Rendimento = 12,7 g (96%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 10,25 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), -0,09 (s, 6H).

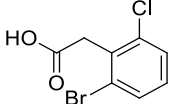
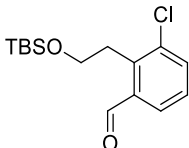
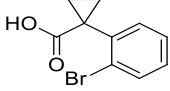
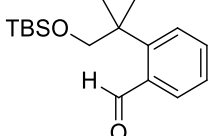
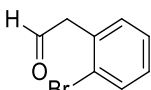
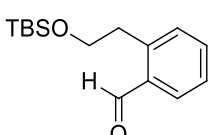
Condições alternativas para Etapla 2: Condições de reação B (por exemplo, Entrada 8, abaixo): 3-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-cloropiridina-2-carbaldeído

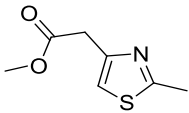
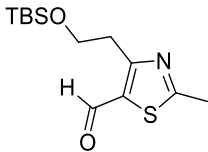
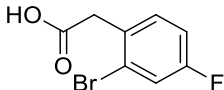
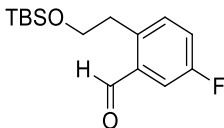
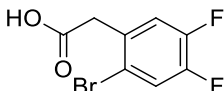
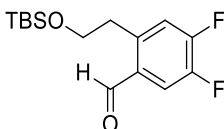
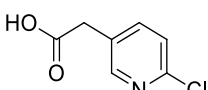
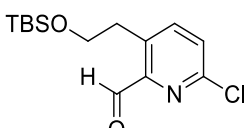
[00319] A uma solução resfriada a 0°C de N,N-dimetilaminoetanol (4,430 mL, 44,08 mmols) em hexano (25,0 mL, 191 mmols) foi adicionada uma solução 2,5 M de *n*-BuLi em Hexano(36,7 mL, 91,7

mmols), sob gotejamento durante 30 min via seringa. A mistura de reação foi agitada a 0°C então resfriada até -78°C. A uma mistura resultante foi adicionada uma solução de 5-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-2-cloropiridina (4,00 g, 14,7 mmols) em hexano (25,0 mL, 191 mmols), sob gotejamento durante 15 min, via seringa. A mistura de reação foi agitada a -78°C por uma hora seguido por adição de uma solução de DMF (5,13 mL, 66,2 mmols) em THF (26 mL, 320 mmols), sob gotejamento durante 15 min, via seringa. A solução resultante foi agitada a -78°C por uma hora então extinta com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para gerar 6,655 g de produto bruto como um óleo marrom. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO sílica-gel eluindo com 0-5% EtOAc em hexanos para gerar 2,439 g do composto do título (55%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,15 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1 300,1.

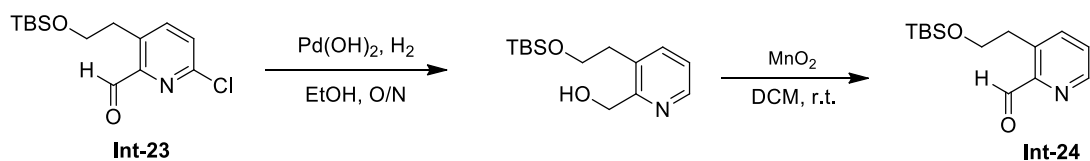
[00320] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Material de partida	Condições de reação para Etapa 2	Produto (Int #)	Dados RMN
1		A	 Int-16	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,15 (s, 6H).

Entrada	Material partida	de	Condições de reação para Etapa 2	Produto (Int #)	Dados RMN
2			A	 Int-17	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,47 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).
3			A	 Int-18	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,04 – 0,99 (m, 2H), 0,90 – 0,85 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), -0,16 (s, 6H).
4			A	 Int-19	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,38 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Entrada	Material de partida	Condições de reação para Etapa 2	Produto (Int #)	Dados RMN
5		A	 Int-20	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,08 (s, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,31 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).
6		A	 Int-21	N/A
7		A	 Int-22	N/A
8		B	 Int-23	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,15 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,00 (s, 6H)

Exemplo 12: 3-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)piridina-2-carbaldeído Int-24



Etapa 1: [3-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)piridin-2-il]metanol

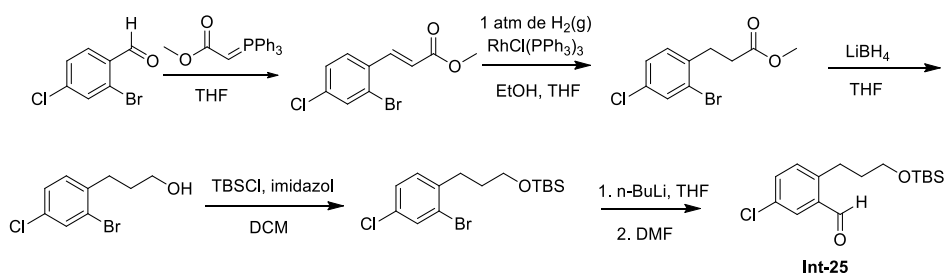
[00321] A uma solução de 3-(2-[[terc-butyl(dimetil)silil]óxi]etil)-6-cloropiridina-2-carbaldeído (Int-23, 2,299 g, 7,667 mmols) em etanol

(75,4 mL, 1290 mmols) foi adicionado NaHCO_3 (2,576 g, 30,67 mmols) e catalisador de Pearlman (hidróxido paládio em carbono)(10:90, paládio hidróxido:metano, 0,538 g, 0,383 mmol). A mistura resultante foi purgada com gás hidrogênio, e então agitada em ta sob um balão de gás hidrogênio por 15 h. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado para gerar produto bruto como um resíduo cinza. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO sílica-gel eluindo com 0-5% MeOH em DCM para gerar 1,955 g do composto do título (95%) como um óleo limpo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,54 – 8,49 (m, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); LCMS (FA) $M+1$ 268,2

Etapa 2: 3-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)piridina-2-carbaldeído

[00322] A uma solução de [3-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)piridin-2-il]metanol (1,995 g, 7,460 mmols) em DCM (71,5 mL, 1120 mmols) foi adicionado MnO_2 (6,49 g, 74,7 mmols). A mistura de reação foi agitada em ta por 20 h então filtrada por uma almofada de Celite. O filtrado resultante foi concentrado para gerar 2,421 g de produto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO sílica-gel eluindo com 0-20% EtOAc em hexanos para gerar 1,308 g do composto do título (66%) como um óleo claro. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,28 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,83 – 8,64 (m, 1H), 7,91 – 7,72 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 3,95 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 0,90 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); LCMS (FA) $M+1$ 266,2.

Exemplo 13: 2-(3-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}propil)-5-clorobenzaldeído Int-25



Etapas 1: (2E)-3-(2-bromo-4-clorofenil)acrilato de metila

[00323] A um frasco foi adicionado 2-bromo-4-clorobenzaldeído (3,00 g, 0,0137 mol) dissolvido em THF (40 mL, 0,5 mol). A solução foi resfriada até 0°C e (carbometoximetileno)trifenilfosforano (5,26 g, 0,0157 mol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e durante a noite em ta. Celite foi, então, adicionado para a reação seguido por concentração até securo. O resíduo foi carregado sólido e purificado por cromatografia ISCO sílica-gel (80g coluna, eluindo com 0-30-50% EtOAc/Hex. Durante 25 min) para gerar 3,15 g (84%) do composto do título como uma mistura 2:1 de trans e cis. LCMS (FA): m/z = 275,2 (M+H).

Etapas 2: 3-(2-bromo-4-clorofenil)propanoato de metila

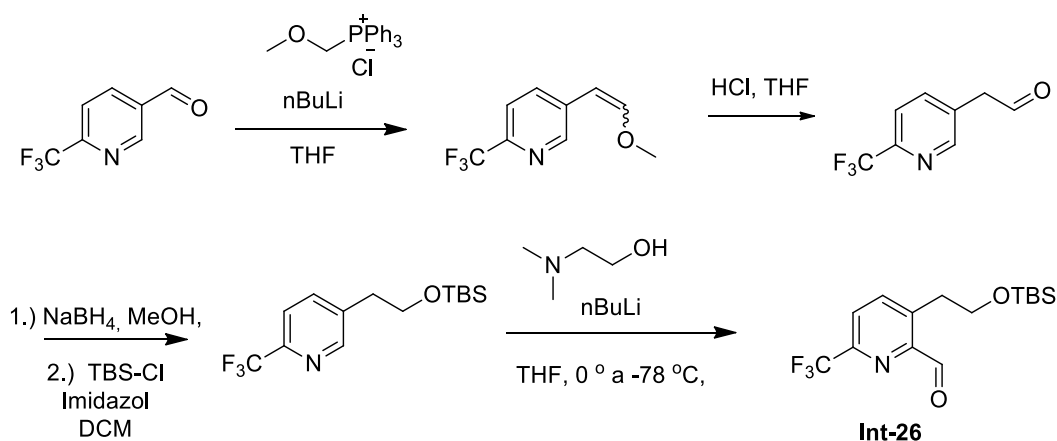
[00324] Em um frasco de fundo redondo de 1 pescoço foi adicionado (2E)-3-(2-bromo-4-clorofenil)acrilato de metila (1,78 g, 6,46 mmols) dissolvido em etanol (20,0 mL, 342 mmols) e THF (10,0 mL, 123 mmols). Tris(trifenilfosfina)ródio(I) cloreto (0,598 g, 0,646 mmol) foi adicionado e a mistura foi purgada com um balão de gás H₂ (3X). A mistura resultante foi, então, agitada em ta durante o fim de semana sob um balão de gás H₂. O balão foi removido e a mistura foi lavada com argônio. Celite foi, então, adicionado para a mistura de reação e concentrada até securo. O resíduo foi carregado sólido e purificado por cromatografia ISCO sílica-gel (40 g coluna, eluindo com 0-30-50% EtOAc/Hex. durante 20 min) para gerar 1,62 g (90%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

Etapas 3 e 4: 2-(3-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]propil)-5-clorobenzaldeído

[00325] Estas etapas foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 11**, usando LiBH₄ em vez de BH₃/THF na Etapa 1, e usando

Condições de reação A na Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,27 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 3,64 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

Exemplo 14: 3-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-6-(trifluorometil)piridina-2-carbaldeído Int-26



Etapa 1: 5-[(E)-2-Metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina e 5-[(Z)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina

[00326] (Metoximetil)trifenilfosfônio cloreto (11,7 g, 34,3 mmols) foi colocado em um frasco de fundo redondo de 250ml de dois gargalos sob uma atmosfera de argônio. THF (1,00e2 ml, 1230 mmols) foi adicionado e a suspensão foi resfriada a -78°C . 2,5 M de *n*-BuLi em hexano (12,8 ml, 32,0 mmols) foi adicionado sob gotejamento. A reação se tornou uma cor laranja, mas permaneceu uma suspensão. A reação foi aquecida a 0°C e virou para uma cor a laranja escura e se apresentou como uma solução que foi agitada a 0°C por 30 min sob uma atmosfera de argônio. 5-formil-2-(trifluorometil)piridina (4,00 g, 22,8 mmols) em THF (10,0 ml, 123 mmols) foi adicionado sob gotejamento rapidamente para a solução a 0°C . A reação foi agitada por 30min a 0°C sob uma atmosfera de argônio. A reação foi aquecida até ta e extinta. TLC (10% EtOAc em hexanos) não mostrou material de partida restante com uma mancha principal imediatamente acima desta. A reação foi extinta com água e NH_4Cl saturado. A reação foi

extraída 3x com DCM. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi carregado com DCM em uma coluna isco de 220g de ouro (10% EtOAc em hexanos isocráticos 100ml/min) para gerar o produto como uma mistura 1:1 do produto título como um óleo amarelo. LCMS (FA) 203,9 ($m + 1$).

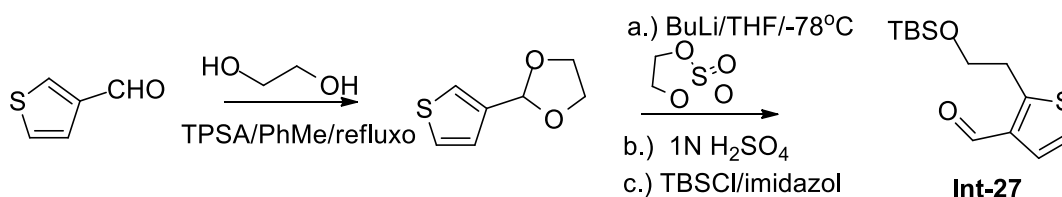
Etapas 2: [6-(Trifluorometil)piridin-3-il]acetaldeído

[00327] A uma solução de 5-[(Z)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina (1,30 g, 6,4 mmols) e 5-[(E)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina (1,30g, 6,4 mmols) em THF (100 mL, 1000 mmols) foi adicionado 1N HCl. A reação foi agitada durante a noite. A reação foi basificada por adição de NaHCO_3 saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (80g ISCO, 30% EtOAc em hexanos isocráticos) para gerar o composto do título como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 2H), 3,88 (s, 2H).

Etapas 3 e 4: 3-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-(trifluorometil)piridina-2-carbaldeído

[00328] Estas etapas foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 11**, usando NaBH_4 em vez de BH_3/THF na Etapa 1, e usando Condições de reação B na Etapa 2. LCMS (FA) 335,2 ($M + 1$)

Exemplo 15: 2-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)tiofeno-3-carbaldeído Int-27



Etapas 1: 3-Tiofenocarboxaldeído etileno acetal

[00329] 3-Tiofenocarboxaldeído (5,8341 g, 52,020 mmols) e 1,2-

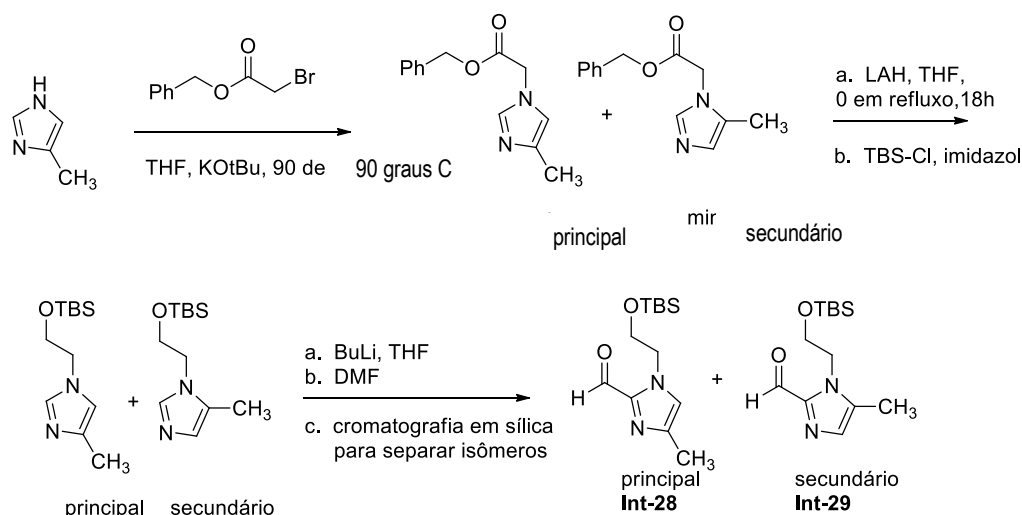
etanodiol (9,6863 g, 156,06 mmols) foram adicionados ao tolueno (180 mL, 1700 mmols), então ácido toluenossulfônico (0,35832 g, 2,0808 mmols) foi adicionado à solução. A reação foi agitada em refluxo por 24 horas. A mistura de reação foi, então, resfriada até ta e lavada com 3 x 40 ml de água. A camada orgânica foi concentrada para gerar 7,34g (90%) do composto do título como um óleo bruto. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,44 (ddd, J = 3,0, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 2H), 4,07 – 4,01 (m, 2H).

Etapas 2: 2-(2-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)etil)tiofeno-3-carbaldeído

[00330] Uma solução de 3-tiofenocarboxaldeído etileno acetal (4,33 g, 27,7 mmols) em THF (130,0 mL, 1603 mmols) foi resfriada até -78°C, em cujo ponto 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (17,74 mL, 44,35 mmols) foi adicionado. Uma solução de etilenosulfato (3,7846 g, 30,492 mmols) em THF (10,0 mL, 123 mmols) foi adicionada e a reação foi agitada por 30 min a -78°C. A reação foi concentrada até ~20% do volume original em vácuo, e então uma solução de 6 ml 98% H₂SO₄ em 30ml de água foi adicionado à mistura. Esta mistura foi, então, agitada a 75°C durante a noite. A solução foi adicionada lentamente até 150 ml de solução aquosa de NaHCO₃ saturado para neutralizar e então extraída com 3 x 50 ml DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até secura, e o resíduo foi dissolvido em DCM (100 mL, 2000 mmols), ao qual foram adicionados 1H-imidazol (3,774 g, 55,44 mmols) e cloreto de terc-butildimetilsilila (5,013 g, 33,26 mmols). A reação foi agitada por 30 min, e vertida em 60ml de água. A aquosa foi extraída com 2 x 40 mL DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e purificadas por coluna flash (80g, eluente foi 0-25% EtOAc em hexano durante 15min) para gerar 3,102g (41%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,04 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J =

5,4, 0,5 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Exemplo 16: 1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-4-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (Int-28) e 1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-5-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído (Int-29)



Etapas 1: (4-metil-1H-imidazol-1-il)acetato e Benzil (5-metil-1H-imidazol-1-il)acetato de benzila

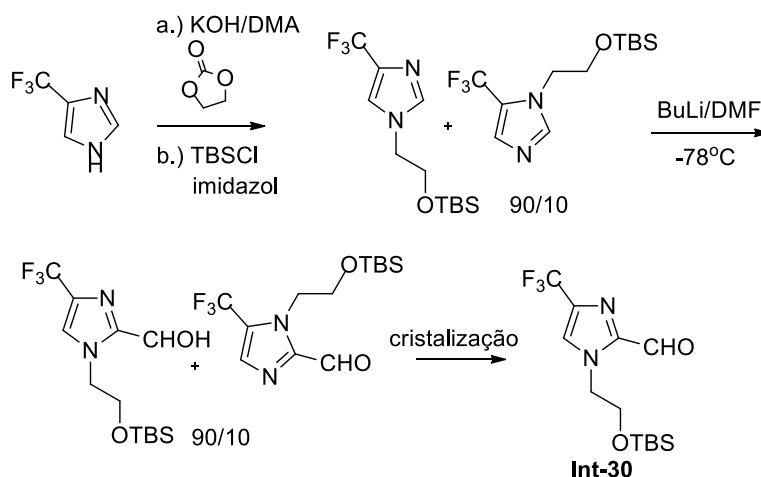
[00331] Um frasco de fundo redondo de 500 mL de 2 gargalos seco em forno sob nitrogênio foi carregado com 4-metilimidazol (2,00 g, 24,4 mmols) e 2-metilhidrofurano (10 mL), então localizado em um banho de óleo a 70°C. Adicionado 1,00 M de terc-butoxido de potássio em THF (26,8 mL, 26,8 mmols) em uma corrente. Adicionado benzil 2-bromoacetato (4,25 mL, 26,8 mmols) em uma porção única. Após 30min extinta por adição de gelo. Vertida em NaHCO₃ saturado; extraído três vezes com EtOAc; lavado com porções orgânicas combinadas com salmoura; seco com sulfato de sódio anidro; filtrado, e concentrado em vácuo. Um óleo remanesceu. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente DCM/MeOH para gerar um óleo marrom (2,06 g). LCMS indica esta substância é uma mistura dos compostos do título. Usado como está na etapa seguinte.

LCMS: (AA) M+1 231,1

Etapas 2 e 3: 1-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}}óxi)etil)-4-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído e 1-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}}óxi)etil)-5-metil-1H-imidazol-2-carbaldeído

[00332] Estas etapas foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 11**, usando hidroaluminato de lítio em vez de BH_3/THF na Etapa 1, e usando Condições de reação A na Etapa 2. Isômero principal: ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,74 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 2H), 3,88 – 3,84 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,09 (s, 6H).

Exemplo 17: 1-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}}óxi)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldeído Int-30



Etapa 1: 1-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}}óxi)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (A) e 1-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}}óxi)etil)-5-(trifluorometil)-1H-imidazol

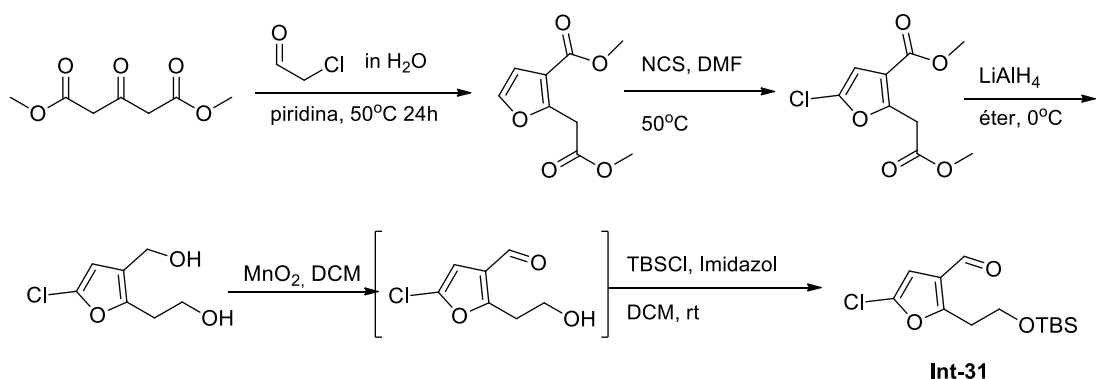
[00333] A uma solução de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (6,233 g, 45,80 mmols) em N,N-dimetilacetamida (30,0 mL, 323 mmols) foi adicionado etileno carbonato (4,840 g, 54,97 mmols) e hidróxido de potássio (0,2570 g, 4,580 mmols). A reação foi aquecida a 160°C por 2 horas, e então resfriada a 0°C. À mistura resfriada foram adicionados DCM (80,0 mL, 1250 mmols) e 1H-imidazol (6,237 g, 91,61 mmols), e então cloreto de terc-butildimetilsilila (8,975 g, 59,55 mmols) foi

adicionado lentamente à solução. A reação foi agitada em ta por mais 2 h. A mistura foi, então, vertida em 150 ml de água, e extraída com 2 x 50 ml DCM. Concentradas as camadas orgânicas em vácuo, e purificadas por coluna flash (80g). Os produtos continham regioisômeros (A/B=90/10 por RMN) que não puderam ser separados por cromatografia. Recuperação total da mistura: 9,70g (72%) como um óleo. O produto foi usado como está na etapa seguinte.

Etapas 2: 1-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldeído

[00334] A mistura 90:10 de 1-(2-{{terc-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole (9,50 g, 32,3 mmols) e 1-(2-{{terc-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-imidazole (0,95 g, 3,2 mmols) isolado acima foi dissolvida em THF (150,0 mL, 1849 mmols), e a solução foi resfriada até -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (20,65 mL, 51,63 mmols) foi adicionado. A uma solução a -78°C durante 15 min, e então DMF (7,784 g, 106,5 mmols) foi adicionado à solução. A reação foi agitada por 30 min, em cujo ponto ácido acético (3,670 mL, 64,54 mmols) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até ta. A solução foi vertida em 200ml de água e extraída 3 x 150ml EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas, e então purificadas por coluna ISCO (80g, eluente foi 0-35% EtOAc em hexano durante 15 min) para gerar 7,35g produto bruto que continha uma mistura 90:10 de regioisômeros. O produto bruto foi o cristalizado a partir de 30% DCM em hexano para gerar 3,452g (33%) do composto do título como um regioisômero único. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,92 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). LCMS (AA) *M*+1 323

Exemplo 18: 2-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)-5-cloro- 3-furaldeído Int-31



Etapla 1: 3-(metoxicarbonil)-2-furanacetato de metila

[00335] 3-(metoxicarbonil)-2-furanacetato de metila foi preparado de acordo com o procedimento reportado em M. Tada, *et al.* Chem Pharm. Bull. 42(10), 2167-2169, 1994. Uma solução de 50% cloroacetaldeído em água (4,64 mL, 36,5 mmols) foi adicionada sob gotejamento a uma solução de dimetil 1,3-acetonadicarboxilato (5,00 g, 28,7 mmols) em piridina (10,0 mL, 124 mmols) com agitação em ta. Uma exoterma leve foi observada. A solução laranja foi, então, aquecida a 50°C sob argônio por 18 h. A reação foi resfriada até ta e particionada entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com 1N HCl, NaHCO₃ aquoso saturado, 1N NaOH e salmoura. A camada orgânica foi, então, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por sílica-gel cromatografia em coluna (0 a 25% EtOAc em Hexano) para gerar 3,386 g (60%) de produto como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 199,1

Etapla 2: 5-cloro-2-(2-metóxi-2-oxoetil)-3-furoato de metila de metila

[00336] Em um frasco de fundo redondo de 100mL equipado com condensador de refluxo, uma solução de 3-(metoxicarbonil)-2-furanacetato de metila (2,3280 g, 11,747 mmols) e N-clorossuccinimida (1,57 g, 11,7 mmols) em DMF (23,6 mL) foi agitada a 50°C por duas hora. N-clorossuccinimida (1,57 g, 11,7 mmols) foi

adicionada e a reação foi agitada a 50°C por 1,5 h. A reação foi extinta com água, extraída com EtOAc, lavada com Na₂SO₃ saturado, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 15% EtOAc em Hexano) para obter 2,062 g (75%) de produto como um óleo incolor, ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,48 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 233,0/235,0

Etapas 3: 2-[5-Cloro-3-(hidroximetil)-2-furil]etanol

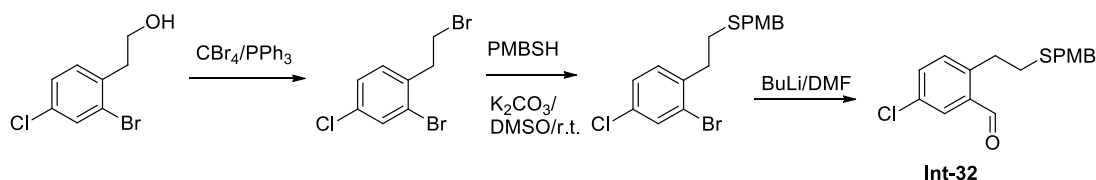
[00337] A uma solução de 5-cloro-2-(2-metóxi-2-oxoetil)-3-furoato de metila (2,048 g, 8,804 mmols) em éter (7,931 mL) a 0°C sob argônio foi adicionado 1,0 M de hidroaluminato de lítio em THF (26,50 mL, 26,50 mmols). A reação foi agitada por 3 h em ta. Então a reação foi resfriada até 0°C e extinta com água e 1N HCl. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x), e os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados, e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 10% MeOH em DCM, monitorado por TLC com UV e corante KMnO₄) para obter 1,009 g (65%) de produto como um óleo marrom, ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 6,14 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 2H); LCMS (AA): (M-OH) 159,0

Etapas 4: 2-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-5-cloro-3-furaldeído

[00338] A uma solução de 2-[5-cloro-3-(hidroximetil)-2-furil]etanol (0,796 g, 4,51 mmols) em DCM (167 mL) foi adicionado MnO₂ (3,92 g, 45,1 mmols) em ta, e a mistura foi agitada por duas horas. MnO₂ (3,92 g, 45,1 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada em ta por 2,5 h. A mistura foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado foi transferido para um frasco de fundo redondo de 500 mL, e o volume de solvente foi reduzido até ~100 mL restante para fornecer uma solução de 5-cloro-2-(2-hidroxietil)-3-

furaldeído. LCMS (AA): (M+H) 175,0/177,0. A esta solução de 5-cloro-2-(2-hidroxietil)-3-furaldeído foi adicionado 1H-imidazol (0,614 g, 9,01 mmols), seguido por cloreto de terc-butildimetilsilila (1,02 g, 6,76 mmols). A mistura resultante foi agitada em ta sob argônio por vários min, e então armazenado no refrigerador por 17 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (2X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 10% EtOAc em Hexano) para obter 513 mg (39%) de 2-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-cloro-3-furaldeído como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,85 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,03 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 289,1/291,1

Exemplo 19: 5-Cloro-2-{2-[(4-metoxibenzil)sulfanil]etil}benzaldeído Int-32



Etapa 1: 2-Bromo-1-(2-bromoetil)-4-clorobenzeno

[00339] 2-(2-bromo-4-clorofenil)etanol (1,97 g, 8,36 mmols) e tetrabrometo de carbono (3,61 g, 10,9 mmols) foram dissolvidos em DCM (30,0 mL, 468 mmols), então trifenilfosfina (3,29 g, 12,5 mmols) foi adicionado em ta. A reação foi agitada em ta por 2 horas. À mistura de reação foi adicionado 100 mL de hexano com agitação, em cujo ponto um precipitado se formou que foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado e purificado por coluna flash (80g coluna, 100% hexano como eluente) para fornecer 1,92g (77%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,55 – 7,41 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

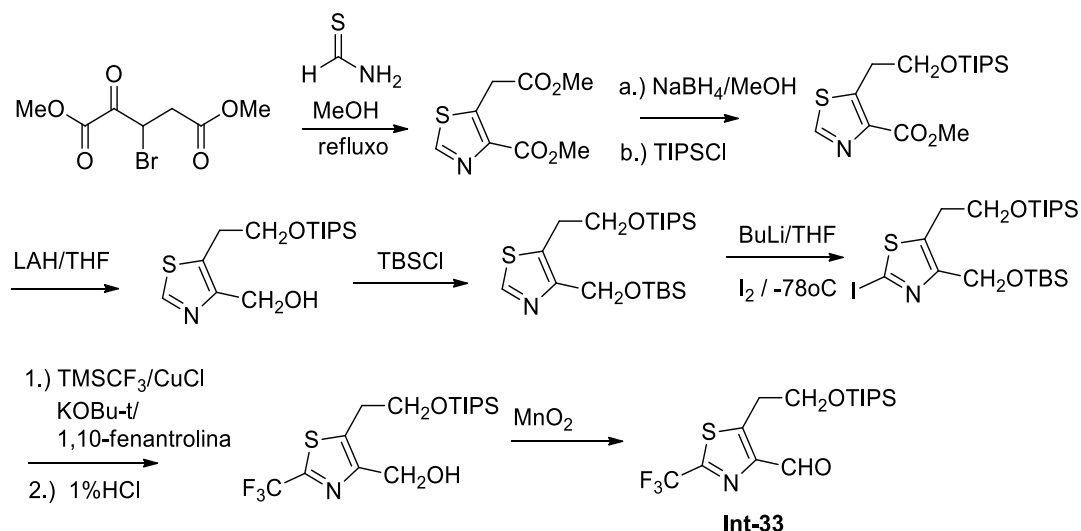
Etapa 2: 2-Bromo-4-cloro-1-{2-[(4-metoxibenzil)sulfanil]etil}benzeno-4-({[2-(2-bromo-4-clorofenil)etil]sulfanil}metil)fenil metil éter

[00340] A uma solução de 2-bromo-1-(2-bromoetil)-4-clorobenzeno (2,47 g, 8,28 mmols) e p-metóxi- α -toluenotiol (1,3262 mL, 9,5190 mmols) em dimetil sulfóxido (6,00 mL, 84,5 mmols) foi adicionado carbonato de potássio (2,2880 g, 16,555 mmols) e a reação foi agitada em ta por 72 h. A reação foi extinta ao verter em 40ml de água, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x com 15ml de DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e purificadas por coluna flash (80g, eluente 0-15% EtOAc em hexano por 15 min) para gerar 1,95g (64%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,93 – 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65 – 2,51 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Etapa 3: 5-Cloro-2-{2-[(4-metoxibenzil)sulfanil]etil}benzaldeído

[00341] Uma solução de 2-bromo-4-cloro-1-{2-[(4-metoxibenzil)sulfanil]etil}benzeno-4-({[2-(2-bromo-4-clorofenil)etil]sulfanil}metil)fenil metil éter (1,102 g, 2,964 mmols) em THF (40,0 mL, 493 mmols) foi resfriada até -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (2,016 mL, 5,040 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada a -78°C por 10 min. DMF (1,148 mL, 14,82 mmols) foi, então, adicionado e a mistura foi agitada a -78°C por 5 min. A mistura aqueceu até ta durante 10 min e então a solução foi vertida em 30 ml de salmoura. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 x 40ml EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo foi cromatografado (hexano/EtOAc=3/1 como eluente) para gerar 0,4572g (48%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,84 – 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Exemplo 20: 2-(Trifluorometil)-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol-4-carbaldeído Int-33



Etapa 1: 5-(2-metóxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metila

[00342] A uma solução de 3-bromo-2-oxopentanodioato de metila de dimetila (7,52 g, 29,7 mmols) em metanol (100 mL, 2000 mmols) foi adicionado metanotioamida (2,72 g, 44,6 mmols). A reação foi agitada em refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, então 25 mL THF foi adicionado ao resíduo. 40 mL hexano foi adicionado à solução com agitação, em cujo ponto a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado por coluna flash (80g, eluente foi 30-90% EtOAc em hexano por 20min) para gerar 4,18g (65%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,73 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

Etapa 2: 5-{2-[(tri-isopropilsilil)oxi]óxi}etil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metila

[00343] A uma solução de 0°C de 5-(2-metóxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metila (1,45 g, 7,75 mmols) e 2,6-lutidina (1,347 mL, 11,63 mmols) em DCM (60,0 mL, 936 mmols) foi adicionado tri-isopropilsilil triflato (2,293 mL, 8,531 mmols) e a mistura foi agitada em ta durante a noite. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (50mL) e então a mistura resultante foi extraída com DCM (70 mLx3).

As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (eluente foi 0-50% EtOAc em Hexano) para gerar 1,553g (51%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,66 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 3,57 – 3,52 (t, 2H).

Etapas 3: (5-{2-[(Tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol-4-il)metanol

[00344] A uma solução de 5-{2-[(tri-isopropilsilil)oxi]óxi]etil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metila (1,70 g, 4,95 mmols) em THF (60,0 mL, 7,40E2 mmol) foi adicionado hidroaluminato de lítio (0,2817 g, 7,422 mmols) lentamente a 0°C. A reação foi agitada a 0°C por 30 min e então deixada aquecer até ta com agitação por 2h. A solução foi vertida lentamente em uma mistura de 80 ml de água e 5 ml ácido acético com agitação. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 3 x 70 ml EtOAc. A camada orgânica foi concentrada e purificada por coluna flash (40g, eluente foi 0-90% EtOAc em Hexano) para gerar o composto do título (0,8090g, 52%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,62 (s, 1H), 3,95 (m, J = 10,1, 4,2 Hz, 5H), 3,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,08 – 0,94 (m, 21H).

Etapas 4: 4-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol

[00345] A um frasco de fundo redondo foi adicionado (5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol-4-il)metanol (0,8090 g, 2,564 mmols), 1H-imidazol (0,5236 g, 7,691 mmols), 60 ml DCM e cloreto de terc-butildimetilsilila (0,6183 g, 4,102 mmols). A mistura resultante de reação foi agitada em ta por 4 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi suspenso em EtOAc. A mistura foi filtrada por Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi cromatografado (40g coluna, 0-30% EtOAc em Hexano) para fornecer 0,8043g (73%) do composto do título como um óleo. ¹H RMN (400

MHz, Clorofórmio-d) δ 8,48 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,98 – 0,93 (m, 21H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 5: 4-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-2-iodo-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol

[00346] Uma solução de 4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol (0,4320 g, 1,005 mmol) em THF (20,0 mL, 246 mmols) foi resfriada até -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,206 mL, 3,015 mmols) foi adicionado seguido por uma solução de iodo (0,3316 g, 1,307 mmol) em 2 ml THF e a reação foi agitada por 30 min a -78°C. Uma solução de ácido acético (0,1811 g, 3,015 mmols) em 1ml THF foi adicionada para a reação e então o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por coluna flash (24g coluna, eluente foi 0-10% EtOAc em Hexano) para fornecer 0,4210g (75%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,70 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,00 – 0,95 (m, 21H), 0,81 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 6: [2-(Trifluorometil)-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol-4-il]metanol

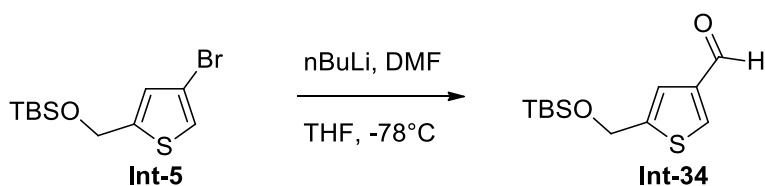
[00347] Terc-butóxido de potássio (0,4258 g, 3,794 mmols), o-fenantrolina (0,6837 g, 3,794 mmols) e monocloreto cuproso (0,3756 g, 3,794 mmols) foram adicionados a um frasco de 100ml que foi seco por pistola de calor. O frasco foi vedado com uma rolha de borracha e purgado com vácuo e então preenchido de volta com argônio. DMF (8,00 mL, 103 mmols) foi adicionado ao frasco e a mistura foi agitada em ta por 30 min, em cujo ponto (trifluorometil)trimetilsilano (0,5929 mL, 3,794 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada por 30 min em ta. Em seguida, uma solução de 4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-2-iodo-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol (0,4217 g, 0,7588 mmol) em 2 ml DMF foi adicionado à mistura e a reação foi agitada a 50°C por 1hr. A reação

foi vertida em 100ml de água, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 x 50ml DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em 30 ml de solução 1% HCl metanol e a reação foi agitada em ta por 30 min. A solução foi, então, vertida em 60 ml de NaCl saturado, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 x 40 ml DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por coluna flash (24g coluna, eluente foi 0-20% EtOAc em Hexano) para fornecer 0,1732g (60%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,04 – 0,84 (m, 21H). LCMS (AA) $M+1$ 384.

Etapas 7: 2-(Trifluorometil)-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol-4-carbaldeído

[00348] A uma solução de [2-(trifluorometil)-5-{2-[(tri-isopropilsilil)óxi]etil}-1,3-tiazol-4-il]metanol (0,2297 g, 0,5989 mmol) foi em DCM (40,0 mL, 624 mmols) foi adicionado MnO_2 (0,6248 g, 7,187 mmols) e a mistura resultante foi agitada em ta durante a noite. A reação não foi completa, assim MnO_2 (0,2083 g, 2,396 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada por mais 8 horas em ta. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o composto do título (137 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,11 (s, 1H), 3,89 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,06 – 0,93 (m, 21H).

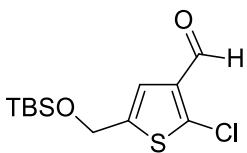
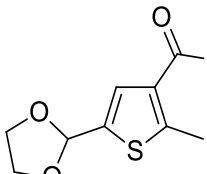
Exemplo 21: 5-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)metiltiofeno-3-carbaldeído Int-34



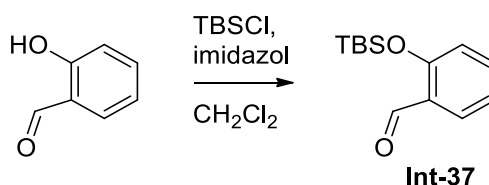
[00349] Um frasco de fundo redondo de 250mL seco por pistola quente foi carregado com 2,50 M de $n\text{-BuLi}$ em Hexano(8,590 mL,

21,48 mmols) e THF (30,0 mL, 3,70E2 mmol) e resfriado até -78°C. **Int-5** (6,00 g, 19,5 mmols) foi em seguida adicionado (puro) e a solução foi agitada por 5 min a -78°C. À mistura foi, então, adicionado DMF (2,268 mL, 29,28 mmols) rapidamente sob gotejamento e a reação foi agitada por 10 min a -78°C. A reação foi extinta por adição de água (80 mL) e extraída com EtOAc (80 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi carregado sobre a coluna como uma solução em Hexano. Cromatografia foi realizada (220 g coluna, 0-10% EtOAc:hexanos como eluente) para gerar 1 pico secundário e então o pico do produto título principal. Rendimento = 1,95 g. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,78 – 4,73 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

[00350] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos correspondentes materiais de partidas:

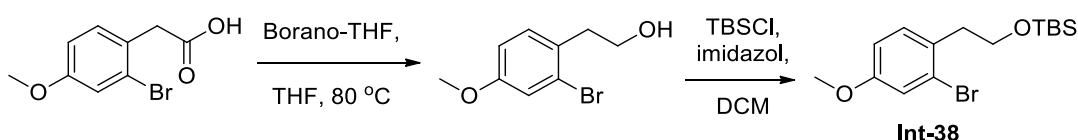
Entrada	Material partida de	Produto (Int #)	Dados RMN
1	Int-6	 Int-35	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,86 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,67 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).
2	Int-1	 Int-36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 2,76 (s, 3H).

Exemplo 22: 2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]benzaldeído Int-37



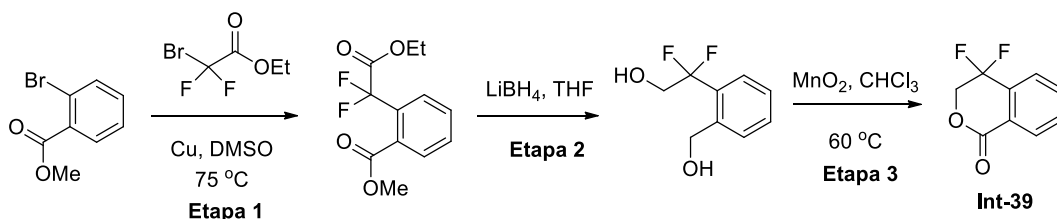
[00351] A uma solução de 2-hidroxibenzaldeído (2,62 mL, 24,6 mmols) em DCM (30 mL, 400 mmols) foram adicionados a 1H-imidazol (5,02 g, 73,7 mmols) e cloreto de terc-butildimetilsilila (5,55 g, 36,8 mmols). A suspensão espessa foi, então, agitada durante a noite em ta. Extinta com água (20 mL) e diluída com mais DCM (40 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x DCM (40 mL cada). Camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi adsorvido para Celite (50 mL) por carregamento a seco. Cromatografia foi realizada (80 g coluna, 0-5% EtOAc:hexanos) para gerar um pico principal. Rendimento = 5,2 g. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,41 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 1H), 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

Exemplo 23: [2-(2-Bromo-4-metoxifenil)etóxi](terc-butil)dimetilsila no Int-38



[00352] Esta sequência foi realizada de modo análogo ao descrito na Etapa 1 de **Exemplo 11**, começando com ácido 2-bromo-4-metoxifenilacético como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 5H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Exemplo 24: 4,4-Diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona Int-39



Etapa 1: 2-(2-etóxi-1,1-diflúor-2-oxoetil)benzoato de metila

[00353] A uma solução de 2-iodobenzoato de metila (1,12 mL, 7,63 mmols) em dimetil sulfóxido (33,4 mL, 4,70E2 mmol) foi adicionado bromodifluoroacetato de etila (1,475 mL, 11,45 mmols) seguido por cobre ativado (1,455 g, 22,90 mmols) em ta. Após o recipiente de reação ter sido purgado com argônio, a reação foi aquecida a 75°C por 14h. Após resfriamento até temperatura ambiente, a reação foi extinta por adição de solução 1N KH₂PO₄ (200 mL) e a mistura foi agitada por 30 min. Mistura foi transferida a um funil de separação e diluída com EtOAc (600 mL). A camada aquosa inferior continha um sólido azul suspenso e a camada orgânica superior continha um sólido amarelo suspenso. Camadas foram separadas e a camada EtOAc (contendo o sólido amarelo) foi filtrada. O filtrado foi lavado 2 x água e 1 x salmoura, então seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado em vácuo. Resíduo bruto foi carregado sobre a coluna como uma solução em Hexano, com uma quantidade pequena de DCM para solubilidade completa. Cromatografia foi realizada (80 g coluna, 0-25% EtOAc:hexanos durante 35 min) para gerar 2 picos de subprodutos muito menores e então o pico de composto do título principal. Rendimento = 1,75 g. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas 2: 2,2-Difluor-2-[2-(hidroximetil)fenil]etanol.

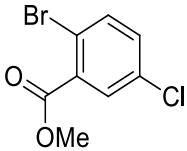
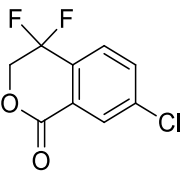
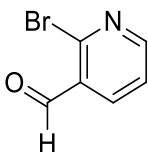
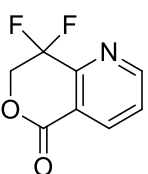
[00354] A uma solução de 2-(2-etóxi-1,1-difluor-2-oxoetil)benzoato de metila (1,75 g, 6,78 mmols) em THF (79,2 mL, 977 mmols) foi adicionado 2,00 M de borohidreto de lítio em THF (10,2 mL, 20,3 mmols) e a mistura foi agitada na geladeira (~4°C) durante a noite. A reação foi cuidadosamente extinta por adição de NaHCO₃ saturado (30 mL). Mistura de reação foi, então, diluída com EtOAc (80 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x EtOAc (40 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram secas em

Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi carregado sobre a coluna como uma solução em DCM. Cromatografia foi realizada (40 g coluna, 0-50% EtOAc:hexanos durante 25 min) para gerar um composto principal. Rendimento = 909 mg. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,10 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,07 (s, 1H). LC/MS (FA): M+Na = 211.

Etapas 3: 4,4-Difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona

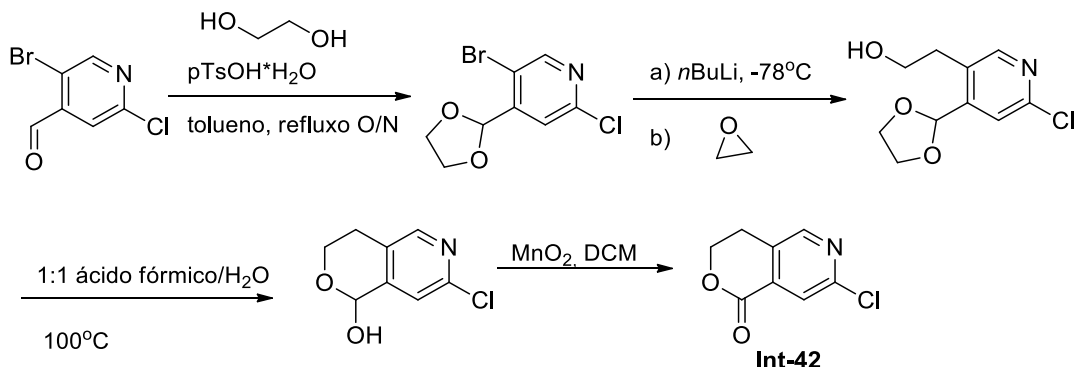
[00355] A uma solução de 2,2-difluór-2-[2-(hidroximetil)fenil]etanol (0,905 g, 4,81 mmols) em clorofórmio (60,13 mL, 751,6 mmols) foi adicionado MnO₂ (5,284 g, 60,78 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 18h a 50°C. Após resfriamento até temperatura ambiente, a reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com EtOAc várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar o composto do título Rendimento = 642 mg. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 2H). LC/MS (FA): M+H = 185.

[00356] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Material de partida	Produto (Int #)	Dados RMN
1		 Int-40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 – 8,05 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 11,6 Hz, 2H)
2		 Int-41	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,03 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,51 (dq, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 1H), 4,80 (t, J = 11,0 Hz, 2H)

Exemplo 25: 7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-pyrano[4,3-c]piridin-1-ona Int-

42



Etapa 1: 5-Bromo-2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina

[00357] A uma solução de 5-bromo-2-cloropiridina-4-carboxaldeído (5,235 g, 23,75 mmols) e 1,2-etanodiol (6,62 mL, 119 mmols) em tolueno (36,0 mL) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico monohidrato (0,226 g, 1,19 mmol). O frasco de reação foi ajustado com uma armadilha Dean-Stark (que foi ajustada com um condensador de refluxo) e a mistura de reação foi agitada em refluxo sob argônio por 17 h. A reação foi resfriada até ta, diluída com EtOAc e transferida a um funil de separação. A mistura foi lavada com NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura, então seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O óleo marrom escuro foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 15% EtOAc em hexanos) para gerar 6,00 g (96%) de produto como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 4H); LCMS: (AA) M+1 264,0/266,0

Etapa 2: 2-[6-Cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il]etanol

[00358] 5-bromo-2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (5,60 g, 21,2 mmols) foi dissolvida em THF (35,29 mL) sob argônio e a solução amarela resultante foi resfriada até -78°C. A uma mistura foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexanos (11,85 mL, 29,64 mmols), mantendo a temperatura interna menor do que -70°C. A mistura marrom resultante foi agitada por uma hora a -78°C, em cujo ponto 2,50 M de óxido de etileno em THF (12,70 mL, 31,76 mmols) foi

adicionado sob gotejamento via seringa. A reação foi agitada por 5 min e então eterato trifluoreto de boro (4,829 mL, 38,11 mmols) foi adicionado sob gotejamento, mantendo a temperatura abaixo -70°C. A reação foi agitada a -78°C por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (26 mL) e salmoura (26 mL) e a reação foi deixada aquecer até ta. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O óleo amarelo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 100% EtOAc em Hexano) para gerar 0,973 g (20%) do composto do título como um sólido laranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,75 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,09 – 3,95 (m, 4H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 2,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H); LCMS: (AA) M+1 230,0/232,0

Etapas 3: 7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ol

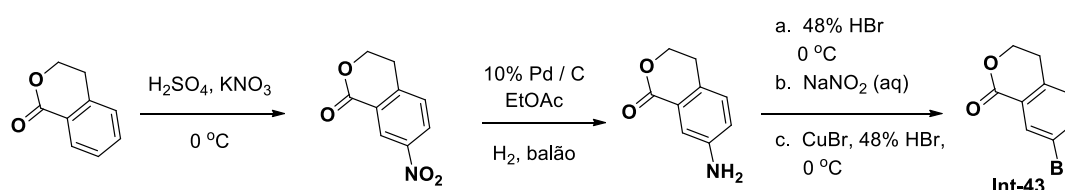
[00359] Uma solução de 2-[6-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il]etanol (972,0 mg, 4,232 mmols) em ácido fórmico (14,53 mL, 385,1 mmols) e água (14,49 mL, 804,1 mmols) foi agitada a 100°C por 3 h. A reação foi resfriada até ta, diluída com EtOAc, transferida para funil de separação e lavada com NaHCO₃ saturado (2x) e salmoura. A camada orgânica foi, então, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para gerar 719 mg (82%) composto do título bruto como sólido bege, que foi usado na etapa seguinte sem purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 2H); LCMS: (AA) M+1 186,1/188,1

Etapas 4: 7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona

[00360] A uma solução de 7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ol (708,0 mg, 3,814 mmols) em DCM (141,3 mL) foi adicionado MnO₂ (3,32 g, 38,1 mmols) e a mistura foi agitada em ta

por 23 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 572 mg (82%) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 – 8,58 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H); LCMS: (AA) $M+1$ 184,0/186,0

Exemplo 26: 7-Bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona Int-43



Etapa 1: 7-Nitro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona

[00361] Um frasco de fundo redondo de 1L de 3 gargalos foi carregado com 18,4 M ácido sulfúrico em água (55,6 mL, 1020 mmols) e resfriado até 0°C. Isocroman-1-ona (20,00 g, 135,0 mmols) foi adicionado sob gotejamento durante 30 min, mantendo a temperatura interna menor do que +5°C. Uma solução de nitrato de potássio (13,8 g, 136 mmols) em 18,4 M de ácido sulfúrico em água (77,8 mL, 1430 mmols) foi adicionado sob gotejamento durante 100 min, mantendo a temperatura interna menor do que ou igual a 0°C. A mistura foi aquecida até ta e vertida sobre gelo e água para gerar um precipitado branco. Esta mistura heterogênea foi agitada em ta e então o produto sólido branco foi isolado por filtração a vácuo. A torta de filtro foi deixada secar puxando vácuo sobre esta ao longo do fim de semana e então purificada por cromatografia ISCO eluindo com um gradiente de hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como um sólido branco, 18g (70%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,28 – 8,19 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 2H).

Etapa 2: 7-Amino-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona

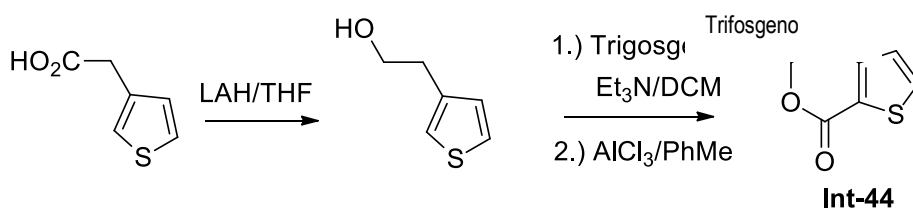
[00362] Um frasco de fundo redondo de 1L foi carregado com 7-nitro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona (12,24 g, 63,37 mmols) e EtOAc

(250 mL). A esta solução foi adicionado 10% paládio em carbono (1,00 g) e a mistura de reação foi agitada sob balão de pressão de hidrogênio por 18h. A mistura foi filtrada por Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo para gerar um sólido branco que foi usado como está na etapa seguinte.

Etapla 3: 7-Bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona

[00363] Um frasco de fundo redondo de 1L foi carregado com 7-amino-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona (13,40 g, 82,12 mmols) e 8,90 M de ácido bromídrico em água (134 mL, 1190 mmols) e a mistura resultante foi resfriada em um banho de gelo. A esta suspensão branca foi adicionada uma solução resfriada em gelo de nitrito de sódio (5,66 g, 82,1 mmols) em ~2ml de água sob gotejamento mantendo a temperatura interna menor do que +5°C. Em um frasco separado, brometo de cobre(I) (11,8 g, 82,1 mmols) e 8,90 M ácido bromídrico em água (26,8 mL, 238 mmols) foram combinados e resfriados em um banho de gelo, em cujo ponto esta solução foi rapidamente adicionada à primeira solução. A mistura de reação foi deixada aquecer até ta e então ~1L de água foi adicionado. O precipitado bronze resultante foi isolado por filtração em vácuo e seco sob vácuo durante a noite. O sólido foi, então, submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar um sólido marrom pálido, 12,91g (69%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,29 – 8,17 (m, 1H), 7,73 – 7,57 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 2H), 3,09 – 2,95 (m, 2H).

Exemplo 27: 4,5-Di-hidro-7H-tieno[2,3-c]piran-7-ona Int-44



Etapla 1: 2-(3-Tienil)etanol

[00364] Uma solução de ácido tiofeno-3-acético (4,982 g, 35,04

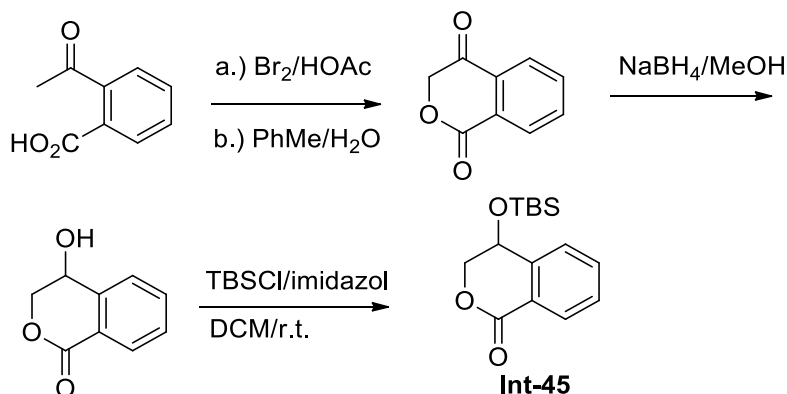
mmols) em THF (120 mL, 1500 mmols) foi resfriada até 0°C e hidroaluminato de lítio (1,596 g, 42,05 mmols) foi adicionado lentamente durante 15 min. A reação foi deixada aquecer até ta e agitada por 2h. A reação foi extinta via adição de água (5 mL) e EtOAc (10ml). A mistura foi filtrada e a torta de filtro foi lavada com 30ml EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar o composto do título (3,59 g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,31 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,71 (s, 1H).

Etapas 2: 4,5-Di-hidro-7H-tieno[2,3-c]piran-7-ona

[00365] Uma solução de 2-(3-tienil)etanol (2,18 g, 17,0 mmols) em DCM (60,0 mL, 936 mmols) foi resfriada até 0°C, então trifosgeno (3,2801 g, 11,054 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada por 15 min a 0°C. N,N-di-isopropiletilamina (4,4431 mL, 25,508 mmols) foi adicionado sob gotejamento à solução durante 15 min e a mistura resultante foi aquecida até ta e agitada por 1hr. A solução foi vertida em 80 ml de solução 1N HCl, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x 60ml DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para gerar intermediário bruto cloroformato (3,18g), que foi dissolvido em tolueno (50,0 mL, 469 mmols) e resfriado até 0°C. Tricloreto de alumínio (3,4013 g, 25,508 mmols) foi adicionado a esta solução a 0°C e a mistura resultante foi aquecida até ta e agitada por 1hr. A reação foi extinta via adição de uma solução de tartrato de potássio e sódio tetra-hidrato (28,796 g, 102,03 mmols) em 150 ml de água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 x 60 ml EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e purificadas por coluna flash (80g coluna, eluente foi 0-70% EtOAc) para gerar o composto do título como sólido marrom (1,124g, 43%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,66

– 4,50 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

Exemplo 28: 4-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona Int-45



Etapa 1: 1H-Isocromeno-1,4(3H)-diona

[00366] A uma solução de ácido 2-acetilbenzoico (8,458 g, 51,52 mmols) em ácido acético (50,0 mL, 879 mmols) foi adicionado 30 ml de 33% HBr em ácido acético. Bromo (8,646 g, 54,10 mmols) foi em seguida adicionado à solução e a reação foi aquecida até 40°C com agitação por 30 min. A mistura de reação foi vertida em 300 ml de água, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 3 x 100ml DCM. Combinadas as camadas orgânicas e concentradas em vácuo para gerar intermediário em bruto, que foi dissolvida em 25 ml de ácido acético, 130ml tolueno e 30 ml de água. A mistura resultante foi agitada em refluxo durante a noite. A reação foi resfriada até ta e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi concentrada em vácuo e purificada por coluna flash (120g coluna, eluente 0-55% EtOAc em Hexano) para gerar 5,24g (63%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,17 – 8,07 (m, 1H), 7,95 – 7,79 (m, 2H), 5,16 (s, 2H).

Etapa 2: 4-Hidróxi-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona

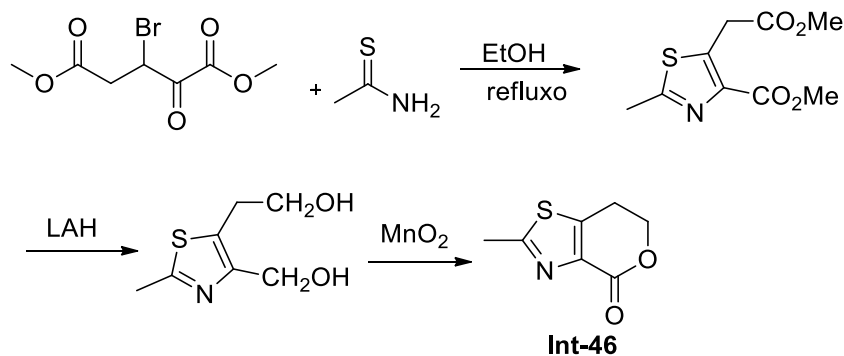
[00367] Uma solução de 1H-isocromeno-1,4(3H)-diona (3,05 g, 18,8 mmols) em metanol (60,0 mL, 1480 mmols), foi resfriada até 0°C e hidroborato de sódio (1,067 g, 28,22 mmols) foi adicionado. A reação

foi deixada aquecer até ta e agitada por 60 min. A mistura foi vertida em 200 ml de água, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 x 60 ml DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 2,69g (87%) o composto do título. LCMS (AA) M+1 165

Etapla 3: 4-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona

[00368] A um frasco de fundo redondo foi adicionado 4-hidróxi-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-ona (0,3052 g, 1,859 mmol), 1H-imidazol (0,5063 g, 7,437 mmols), 60 ml DCM e cloreto de terc-butildimetilsilila (0,8406 g, 5,578 mmols). A mistura resultante de reação foi agitada em ta por 4h. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi suspenso em EtOAc. A mistura foi filtrada por Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi cromatografado (100% hexanos como eluente) para fornecer o composto do título (0,5812g, 90%) como um óleo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,97 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

Exemplo 29: 2-Metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-ona Int-46



Etapla 1: 5-(2-metóxi-2-oxoetil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metila

[00369] A uma solução de 3-bromo-2-oxopentanodioato de metila

(23 g, 73 mmols) em metanol (250,0 mL, 6172 mmols) foi adicionado etanotioamida (10,65 g, 141,8 mmols). A mistura foi agitada em refluxo por 2 horas e então resfriada até ta. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi suspenso em 25ml de THF e 40 ml de hexano com agitação. O sólido (etanotioamida) foi filtrado e o filtrado foi concentrado e purificado por coluna flash (120g coluna, eluente foi 0-70% EtOAc em Hexano) para fornecer 10,01g (60%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,27 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H).

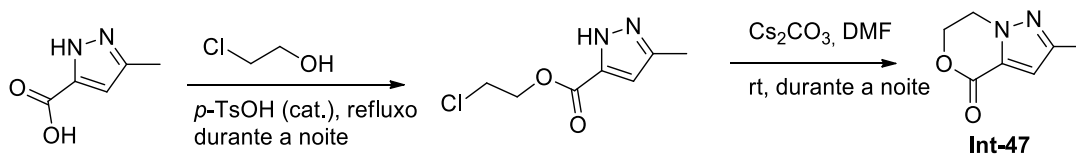
Etapla 2: 2-[4-(Hidroximetil)-2-metil-1,3-tiazol-5-il]etanol

[00370] A uma solução de 5-(2-metóxi-2-oxoetil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etila(1,79 g, 7,81 mmols) em THF (50,0 mL, 616 mmols) foi adicionado hidroaluminato de lítio (0,5927 g, 15,62 mmols) e a mistura foi agitada por 20 min. Reação foi extinta por adição de 2 ml de água, o sólido foi filtrado e a torta de filtro foi lavada com 30 ml metanol. O filtrado foi concentrado e purificado por coluna flash (40g coluna, eluente 0-20% metanol em EtOAc) para fornecer 0,7121g (53%) do composto do título, ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

Etapla 3: 2-Metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-ona

[00371] A uma solução de 2-[4-(hidroximetil)-2-metil-1,3-tiazol-5-il]etanol (0,09262 g, 0,5346 mmol) em DCM (10,0 mL, 156 mmols) foi adicionado MnO_2 (1,859 g, 21,39 mmols) e a reação foi agitada em ta durante a noite. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo e purificado por coluna flash (24g coluna, eluente foi 0-60% EtOAc em hexanos) para fornecer 0,0244g (27%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,54 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).

Exemplo 30: 2-Metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin- 4-onalnt-47



Etapa 1: 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de 2-cloroetila

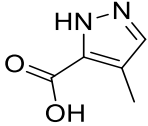
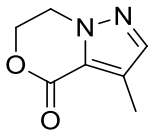
[00372] A uma solução de ácido 3-metil-5-pirazolcarboxílico (1,00 g, 7,93 mmols) em 2-cloroetanol (7,97 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidrato (603 mg, 3,17 mmols) e a mistura de reação foi aquecida até 115°C com agitação durante a noite. A mistura foi resfriada até ta e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi diluído com EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 80% EtOAc em hexanos) para gerar 728 mg (49%) do produto título como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,56 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H); LCMS (FA): *m/z* = 189,0 (M+H).

Etapa 2: 2-Metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin- 4-ona

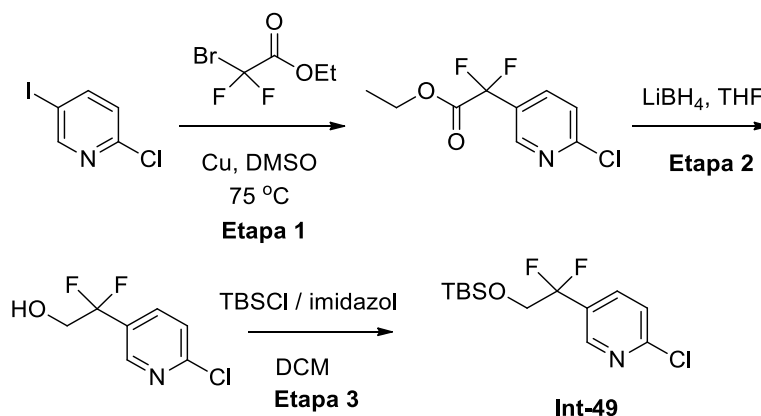
[00373] A uma solução de 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de 2-cloroetila (690 mg, 3,66 mmols) em DMF (2,34 mL) foi adicionado Cs₂CO₃ (1,79 g, 5,49 mmols) e a reação foi agitada em ta durante a noite. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 100% EtOAc em hexanos) para fornecer 299 mg (54%) do produto título como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 6,77 (s, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 2H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (FA): *m/z* = 153,1(M+H).

[00374] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo

análogo ao descrito acima começando a partir dos correspondentes materiais de partidas:

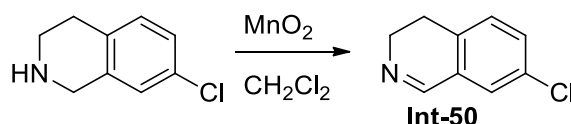
Material de partida	Produto (Int #)	Dados RMN
	 Int-48	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,40 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

Exemplo 31: 5-(2-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)-1,1-difluoroetil)-2-cloropiridina Int-49



[00375] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo às descritas no **Exemplo 24**, etapas 1 e 2. Etapa 3 foi realizada de modo análogo à descrita no **Exemplo 4**, etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,54 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

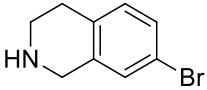
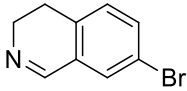
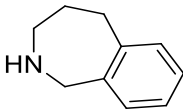
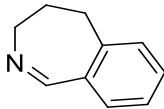
Exemplo 32: 7-Cloro-3,4-di-hidroisoquinolina Int-50



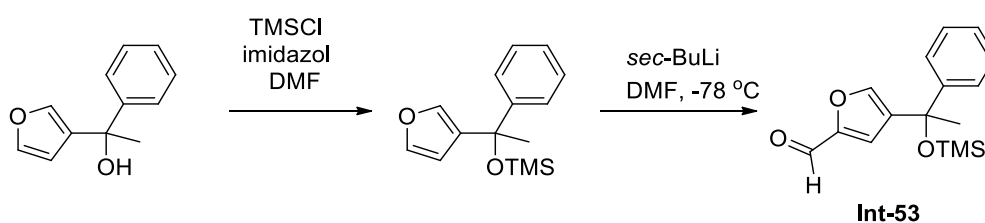
[00376] A uma solução de 7-cloro-1,2,3,4-hidro-isoquinolina (1,15 g, 6,86 mmols) em DCM (70,0 mL, 1090 mmols) foi adicionado MnO_2 (5,96 g, 68,6 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 16h. A reação

foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (40g, eluindo com 50% EtOAc em DCM, 50mL/min fluxo) para gerar 915 mg do composto do título como sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 – 3,63 (m, 2H), 2,71 – 2,65 (m, 2H).

[00377] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos correspondentes materiais de partidas:

Material de partida	Produto (Int #)	Dados RMN
	 Int-51	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,30 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 2H), 2,80 – 2,64 (m, 2H).
	 Int-52	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,52 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 2H).

Exemplo 33: rac-4-{1-Fenil-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-furaldeído Int-53



Etapla 1: rac-1-(3-Furil)-1-feniletóxi](trimetil)silano.

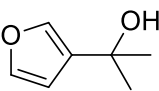
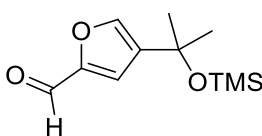
[00378] 1-(3-Furil)-1-feniletanol (1,53 g, 8,13 mmols) foi dissolvida em DMF (8,62 mL) e a solução foi resfriada até 0°C. Imidazol (1,66 g, 24,4 mmols) e tMSCl (1,55 mL, 12,2 mmols) foram adicionados. A reação foi deixada aquecer até ta e agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 2,11 g (99%) do produto título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,22 – 6,16 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 0,04 (s, 9H).

Etapla 2: rac-4-{1-Fenil-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-furaldeído.

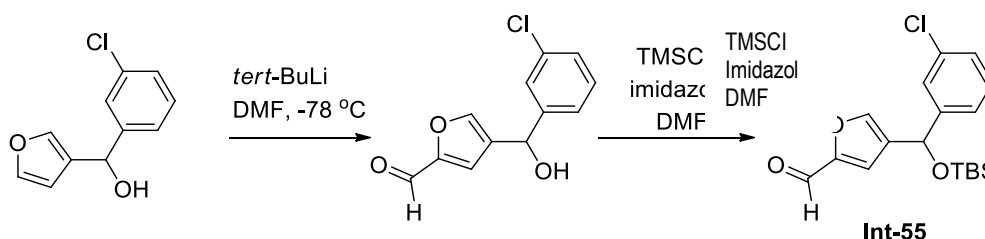
[00379] [1-(3-Furil)-1-feniletóxi](trimetil)silano (1,32 g, 5,07 mmols) foi dissolvida em THF (23,3 mL) e então resfriada a -78°C. 1,40 M de sec-BuLi em ciclo-hexano (4,71 mL, 6,59 mmols) foi adicionado à solução a -78°C. Após 30 min, DMF (1,18 mL, 15,2 mmols) foi adicionado à solução e a mistura resultante foi agitada por 10 min. A reação foi extinta por adição NH₄Cl aquoso saturado, aquecida até ta e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,02 g (70%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,56 (s, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 0,04 (s, 9H).

[00380] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos

correspondentes materiais de partidas:

Material de partida	Produto/Int-no.	Dados de caracterização
	 Int-54	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 1,56 (s, 6H), 0,10 (s, 9H), ^1H RMN

Exemplo 34: **rac-4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi](3-clorofenil)metil]-2-furaldeído Int-55**



Etapla 1: rac-4-[(3-Clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furaldeído.

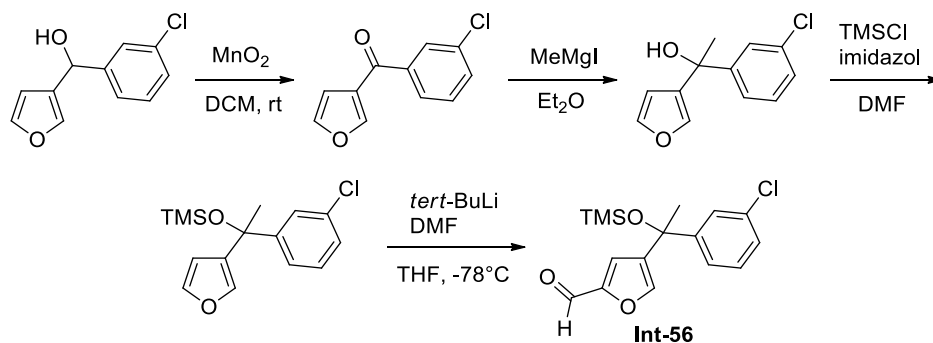
[00381] A uma solução de rac-(3-clorofenil)(3-furil)metanol (2,00 g, 9,58 mmols) em Et₂O (40,0 mL) foi adicionado 1,70 M de *terc*-BuLi em pentano (14,1 mL, 24,0 mmols) a -78°C. Após agitação a -78°C por 30 min, DMF (1,11 mL, 14,4 mmols) foi adicionado à mistura. Então, a mistura de reação foi aquecida até 0°C e agitada por uma hora. A mistura de reação foi vertida em NH₄Cl aquoso saturado em ta e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 862 mg (38%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,58 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,57 – 2,38 (br s, 1H).

Etapla 2: rac-4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi](3-clorofenil)metil]-2-

furaldeído.

[00382] A uma solução de rac-4-[(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furaldeído (550 mg, 2,32 mmols) em DMF (10,0 mL) foram adicionados imidazol (396 mg, 5,81 mmols) e TBSCl (420 mg, 2,78 mmols) em ta. Após durante a noite, a mistura de reação foi vertida em NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com água e salmoura, seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 478 mg (59%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,57 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 7,07 – 7,03 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

Exemplo 35: **rac-4-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-furaldeído Int-56**

**Etapa 1: (3-Clorofenil)(3-furil)metanona.**

[00383] A uma solução de rac-(3-clorofenil)(3-furil)metanol (1,81 g, 8,68 mmols) em DCM (30,0 mL) foi adicionado MnO₂ (11,3 g, 130 mmols) em ta. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e lavada com DCM. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,60 g (90%) do composto do título como um pó branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,93 (dd, *J* = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (t,

$J = 1,7$ Hz, 1H), 7,73 (dt, $J = 7,7$, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,0$, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 1,9$, 0,8 Hz, 1H).

Etapla 2: rac-1-(3-Clorofenil)-1-(3-furil)etanol.

[00384] A uma solução de (3-clorofenil)(3-furil)metanona (1,60 g, 7,74 mmols) em Et₂O (30 mL) foi adicionado 3,0 M de MeMgI em Et₂O (3,87 mL, 11,6 mmols) a 0°C. Após agitação a 0°C por uma hora, a mistura de reação foi vertida em NH₄Cl aquoso saturado em ta e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com salmoura, seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,48 g (86%) do composto do título como um óleo vermelho pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,37 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 6,35 – 6,24 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (br s, 1H), 1,85 (s, 3H).

Etapla 3: rac-[1-(3-Clorofenil)-1-(3-furil)etóxi](trimetil)silano.

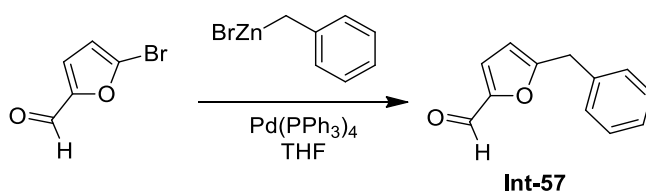
[00385] A uma solução de rac-1-(3-clorofenil)-1-(3-furil)etanol (1,48 g, 6,65 mmols) em DMF (20,0 mL) foram adicionados imidazol (1,13 g, 16,6 mmols) e tMSCl (1,01 mL, 7,98 mmols) em ta. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi vertida em NaHCO₃ aquoso saturado em ta e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (100% hexanos como eluente) para gerar 1,65 g (84%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 6,20 – 6,12 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 0,05 (s, 9H).

Etapla 4: rac-4-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-furaldeído.

[00386] A uma solução de rac-[1-(3-clorofenil)-1-(3-

furil)etóxi](trimetil)silano (1,64 g, 5,56 mmols) em Et₂O (20,0 mL) foi adicionado 1,70 M de *tert*-BuLi em pentano (4,91 mL, 8,34 mmols) a -78°C. Após agitação a -78°C por 30 min, DMF (0,65 mL, 8,34 mmols) foi adicionado à mistura. Então, a mistura de reação foi deixada aquecer até 0°C e agitada por uma hora. A mistura de reação foi vertida em NH₄Cl aquoso saturado em ta e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com salmoura, seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 549 mg (31%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,58 (s, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H), 0,06 (s, 9H).

Exemplo 36: 5-Benzil-2-furaldeído Int-57



Etapa 1: 5-Benzil-2-furaldeído.

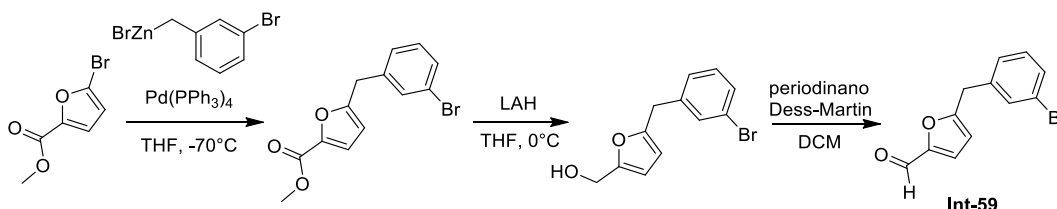
[00387] **Uma solução de 5-bromo-2-furaldeído** (1,00 g, 5,72 mmols) e Pd(PPh₃)₄ (132 mg, 0,11 mmol) em THF (35,7 mL) foi desgaseificado com gás argônio. 0,50 M de brometo de benzilzinco em THF (14,3 mL, 7,14 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi, então, agitada a 70°C por duas hora. A solução foi concentrada para remover o solvente e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com 1M HCl, NaHCO₃ saturado e salmoura. A solução resultante foi seca sobre MgSO₄, filtrada e então concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 554 mg do composto do título (52%) como um resíduo laranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,22 –

7,13 (m, 2H), 4,12 (s, 2H). LCMS (FA): m/z =187,2 (M+H).

[00388] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos correspondentes materiais de partidas:

Reagente de Grignard	Produto/Int no.	Dados de caracterização
	 Int-58	LCMS (FA): m/z = 221,3 (M+H).

Exemplo 37: 5-(3-Bromobenzil)-2-furaldeído Int-59



Etapla 1: 5-(3-bromobenzil)-2-furoato de metila.

[00389] Um tubo de reação de microondas foi carregado com metil 5-bromofurano-2-carboxilato (775 mg, 3,78 mmols) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (218 mg, 0,19 mmol). O frasco foi vedado e purgado com argônio por 5 min e então THF (10,0 mL) foi adicionado para um recipiente de reação. 0,5 M de 3-brometo de bromobenzilzinco em THF (8,32 mL, 4,16 mmols) foi, então, adicionado à solução e a reação foi aquecida a 70°C por 1 dia. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,60 g (54%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Etapla 2: [5-(3-Bromobenzil)-2-furil]metanol

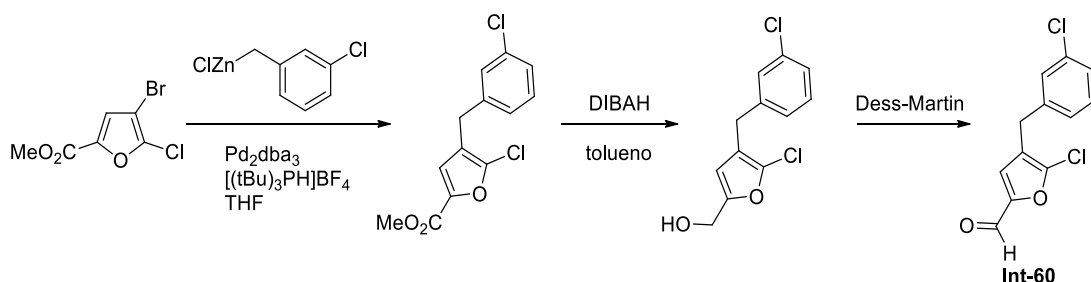
[00390] A um frasco de fundo redondo foi adicionado metil 5-(3-

bromobenzil)-2-furoato (733 mg, 2,48 mmols) em THF (8,00 mL) e resfriado a 0°C. 1,0 M de hidroaluminato de lítio em Et₂O (3,23 mL, 3,23 mmols) foi, então, adicionado lentamente e a mistura resultante foi agitada a 0°C por duas hora. Adicionado 1mL de água lentamente para extinguir mistura de reação, então adicionado Na₂SO₄ sólido. A mistura foi agitada em ta por uma hora e então filtrada por uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado até secar e nenhuma outra purificação foi feita para gerar 610 mg de composto do título bruto. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,39 – 7,37 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 6,22 – 6,17 (m, 1H), 5,98 – 5,91 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H).

Etapa 3: 5-(3-Bromobenzil)-2-furaldeído

[00391] Em um frasco de fundo redondo foi adicionado bruto de [5-(3-bromobenzil)-2-furil]metanol (609 mg, 2,28 mmols) dissolvido em DCM (10,0 mL). Periodinano de Dess-Martin (1,16 g, 2,74 mmols) foi adicionado e a mistura resultante de reação foi agitada em ta por uma hora. A reação foi, então, extinta pela adição de Na₂S₂O₃ saturado e extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 167 mg (28%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,56 (s, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,22 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H).

Exemplo 38: 5-Cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furaldeído Int-60



Etapas 1: 5-cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furoato de metila.

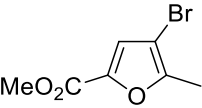
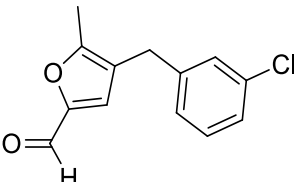
[00392] A uma solução de 4-bromo-5-cloro-2-furoato de metila (1,20 g, 5,01 mmols) em THF (20,0 mL), desgaseificado com gás nitrogênio) foram adicionados $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (184 mg, 0,20 mmol) e tri-*terc*-butilfosfônio tetrafluoroborato (116 mg, 0,40 mmol) em ta. Após agitação em ta por 10 min, 0,5 M de cloreto de 3-clorobenzilzinco em THF (15,0 mL, 7,52 mmols) foi adicionado à mistura. Após agitação em ta por 4 h, a mistura de reação foi vertida em NH_4Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 628 mg (44%) do composto do título como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

Etapas 2: [5-Cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furil]metanol.

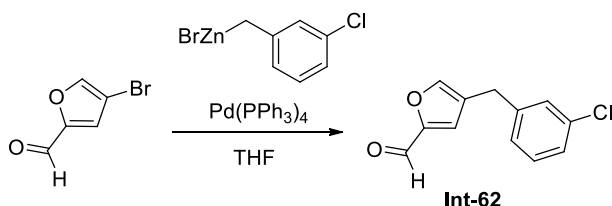
[00393] A uma solução de 5-cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furoato de metila (700 mg, 2,46 mmols) em tolueno (10,0 mL) foi adicionado 1,0 M de DIBAL-H em tolueno (6,14 mL, 6,14 mmols) a -78°C . Após agitação a -78°C por 30 min, a mistura de reação foi vertida em sal de Rochelle aquoso saturado em ta e EtOAc foi adicionado à mistura. A mistura resultante foi vigorosamente agitada em ta por uma hora. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 528,2 mg (84%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,30 – 7,17 (m, 3H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 0,5$ Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,93 – 1,81 (br s, 1H).

Etapas 3: 5-Cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furaldeído.

[00394] A uma solução de [5-cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furil]metanol (510 mg, 1,98 mmol) em DCM (10,0 mL) foi adicionado MnO_2 (2,59 g, 29,8 mmols) em ta. Após agitação em ta durante a noite, a mistura foi filtrada por uma almofada de Celite e lavada com DCM. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 332 mg (66%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,51 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,78 (s, 2H).

Material de partida	Produto/Int n.º	Dados de caracterização
	 Int-61	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,46 (s, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,11 (m, 1H), 7,03 (dt, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 39: 4-(3-Clorobenzil)-2-furaldeído Int-62

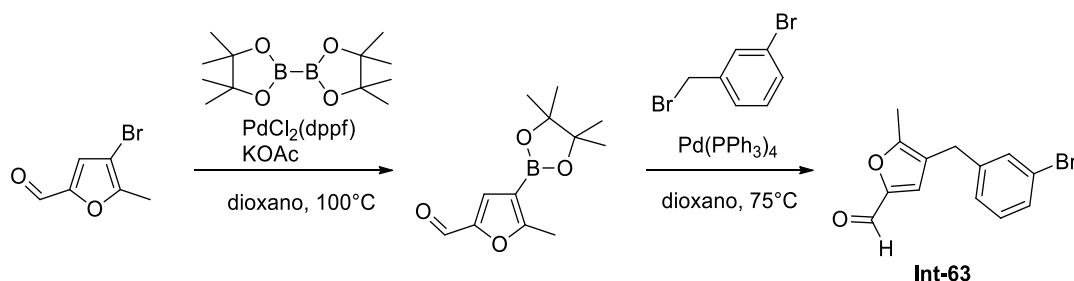


Etapa 1: 4-(3-Clorobenzil)-2-furaldeído.

[00395] Um recipiente de microondas de 20 mL foi carregado com 4-bromo-2-furaldeído (500 mg, 2,86 mmols), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52,3 mg, 0,06 mmol) e tri-*tert*-butilfosfônio tetrafluoroborato (33,2 mg, 0,11 mmol). THF (2,0 mL) foi adicionado A uma mistura e o recipiente de reação foi purgado com argônio seguido por vedação com uma tampa. Após a mistura foi agitada por 5 min em ta, 0,5 M de cloreto de 3-

clorobenzilzinco em THF (7,43 mL, 3,72 mmols) foi adicionado à mistura e então a mistura resultante foi aquecida a 50°C por uma hora. A reação foi resfriada até ta e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura. Após secagem sobre Na₂SO₄, a mistura foi filtrada por um funil de vidro sintetizado e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 135 mg (20 %) do composto do título.

Exemplo 40: 4-(3-Bromobenzil)-5-metil-2-furaldeído Int-63



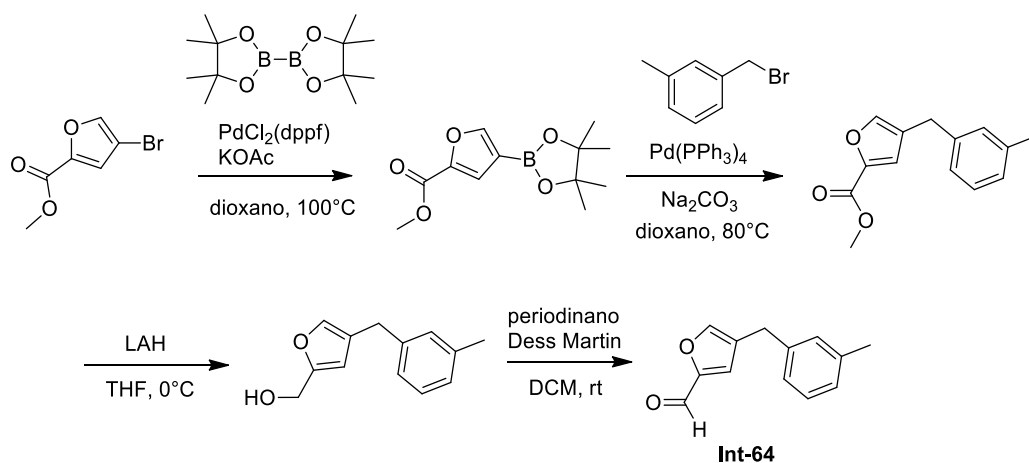
Etapa 1: 5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furaldeído.

[00396] A uma solução de 4-bromo-5-metil-2-furaldeído (880 mg, 4,66 mmols) em 1,4-dioxano (15,0 mL) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (1,54 g, 6,05 mmols), acetato de potássio (1,37 g, 13,9 mmols) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)dicloreto (192 mg, 0,23 mmol) em ta. Após agitação a 100°C durante a noite, a mistura de reação foi vertida em água em ta e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e, então, carvão ativado foi adicionado à mistura e agitado por 15 min em ta. A mistura foi filtrada por uma almofada de Celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 1,94 g de composto do título bruto. LCMS (FA): *m/z* = 237,2 (M+H).

Etapa 2: 4-(3-Bromobenzil)-5-metil-2-furaldeído.

[00397] A uma solução de bruto de 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furaldeído (1,09 g, 4,66 mmols) em 1,4-dioxano (40,0 mL) e água (10,0 mL) foram adicionados 3-bromobenzil brometo (1,28 g, 5,12 mmols), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (538 mg, 0,47 mmol) e Na_2CO_3 (1,48 g, 13,9 mmols) em ta. Após agitação a 75°C durante a noite, a mistura de reação foi vertida em água em ta e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com salmoura, seco sobre MgSO_4 , filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0% - 20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 291 mg (22%) do produto título como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,46 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,29 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Exemplo 41: 4-(3-Metilbenzil)-2-furaldeído Int-64



Etapa 1: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furoato de metila.

[00398] 4-bromofuran-2-carboxilato de metila (1,00 g, 4,88 mmols), bis(pinacolato)diboro (1,61 g, 6,3 mmols) e acetato de potássio (1,44 g, 14,6 mmols) foram pesados em um frasco de microondas e 1,4-dioxano (15,0 mL) foi adicionado ao frasco. A mistura foi purgada com argônio e a esta suspensão foi adicionada [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)dicloreto (201 mg, 0,24 mmol). A

mistura de reação foi aquecida a 100°C durante a noite em um banho de óleo. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO de alumina básica (0% - 10% MeOH em DCM como eluente) para gerar o composto do título. LCMS (FA): m/z = 253,1 (M+H).

Etapas 2: 4-(3-metilbenzil)-2-furoato de metila.

[00399] 1-Bromometil-3-metilbenzeno (110 mg, 0,60 mmol) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furoato de metila (600 mg, 2,38 mmols) foram pesados em um frasco de microondas com uma barra de agitação. 1,4-Dioxano (5,0 mL) e água (1,30 mL, 72,2 mmols) foram adicionados seguido por Na₂CO₃ (189 mg, 1,78 mmol). A mistura foi purgada com argônio e Pd(PPh₃)₄ (68,8 mg, 0,06 mmol) foi adicionado. A mistura resultante de reação foi aquecida a 80°C e agitada durante a noite. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 130 mg (95%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 231,0 (M+H).

Etapas 3: [4-(3-Metilbenzil)-2-furil]metanol.

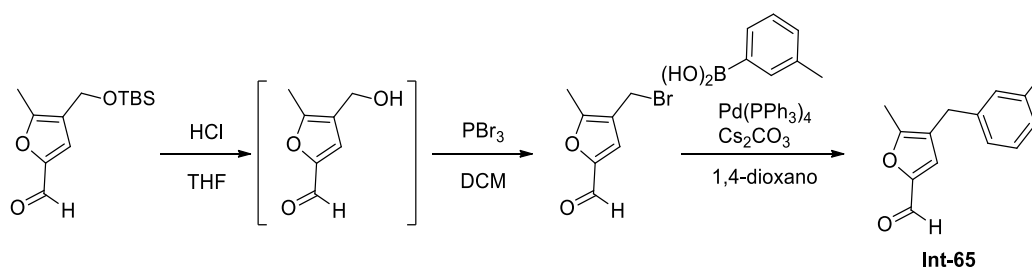
[00400] A um frasco de fundo redondo foi adicionado 4-(3-metilbenzil)-2-furoato de metila (283 mg, 1,23 mmol) em THF (4,0 mL) e resfriado a 0°C. 1,0 M de hidroaluminato de lítio em Et₂O (1,60 mL, 1,60 mmol) foi, então, adicionado lentamente e a mistura resultante foi agitada a 0°C por uma hora. Adicionado 1mL de água lentamente para extinguir mistura de reação, então adicionado Na₂SO₄ sólido. A mistura foi agitada em ta por uma hora e, então, filtrada por uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado até secar e nenhuma

outra purificação foi feita para gerar 230 mg (93%) de composto do título bruto. LCMS (FA): $m/z = 203,5$ (M+H).

Etapa 4: 4-(3-Metilbenzil)-2-furaldeído.

[00401] Em um frasco de fundo redondo de 1 pescoço foi adicionado bruto de [4-(3-metilbenzil)-2-furil]metanol (230 mg, 1,14 mmol) dissolvido em DCM (5,0 mL). Periodinano Dess-Martin (579 mg, 1,37 mmol) foi, então, adicionado e a mistura resultante de reação foi agitada em ta por uma hora. A reação foi extinta pela adição de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado e extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com NaHCO_3 saturado, água, salmoura, secas usando Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 129 mg (57%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Exemplo 42: 5-Metil-4-(3-metilbenzil)-2-furaldeído Int-65



Etapa 1: 4-(Bromometil)-5-metil-2-furaldeído.

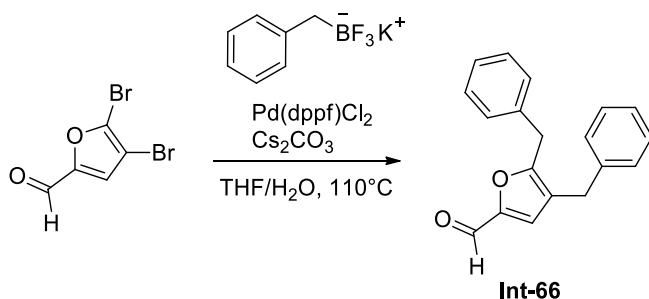
[00402] A um frasco de fundo redondo foi adicionado 4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-metil-2-furaldeído (0,56 g, 2,2 mmols), THF (3 mL) e 4 M HCl em 1,4-dioxano (2 mL). A mistura resultante de reação foi agitada em ta 2 h. A mistura foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado DCM (5 mL) e PBr_3 (0,29 mL, 3,08 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 20 min. A reação foi extinta por adição de água e a mistura resultante foi extraída com DCM. Após concentração em vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna

(30 % EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,19 g (42%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 2: 5-Metil-4-(3-metilbenzil)-2-furaldeído.

[00403] 4-(Bromometil)-5-metil-2-furaldeído (0,52 g, 2,6 mmols) e ácido m-tolilborônico (696 mg, 5,12 mmols) foram pesados em um frasco de microondas com barra de agitação. 1,4-Dioxano (12,0 mL) e água (2,00 mL) foram adicionados para um recipiente de reação. Então Cs_2CO_3 (2,92g, 8,96 mmols) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (444 mg, 0,38 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi, então, aquecida até 130°C em microondas por 25 min. A mistura foi filtrada por Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 268 mg (49%) do composto do título. LCMS (FA): m/z =215,2 (M+H).

Exemplo 43: 4,5-Dibenzil-2-furaldeído Int-66

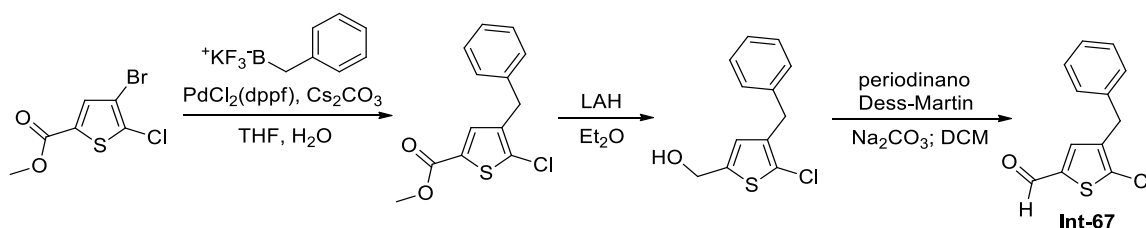


Etapa 1: 4,5-Dibenzil-2-furaldeído

[00404] Um recipiente de reação vedável foi carregado com 4,5-dibromo-2-furaldeído (1,00 g, 3,94 mmols), sal benziltrifluoroborato de potássio (1,95 g, 9,85 mmols), Cs_2CO_3 (3,89 g, 11,9 mmols), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)dicloreto (648 mg, 0,79 mmol). Os conteúdos foram dissolvidos em THF (48 mL) e água (4,7 mL, 260 mmols) e a barra de agitação foi adicionada. O recipiente foi vedado e a solução resultante foi agitada a 80°C durante a noite e, então, a reação foi agitada por 8 h a 110°C. Mistura de reação foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi particionado entre água (30 mL) e

EtOAc (100 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 141 mg (13%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 277,5 (M+H).

Exemplo 44: 4-Benzil-5-clorotiofeno-2-carbaldeído. Int-67



Etapa 1: 4-benzil-5-clorotiofeno-2-carboxilato de metila.

[00405] Um frasco de microondas foi carregado com uma barra de agitação, metil 4-bromo-5-clorotiofeno-2-carboxilato (0,10 g, 0,39 mmol), sal de Benziltrifluoroborato de potássio (94,0 mg, 0,47 mmol), Cs₂CO₃ (0,39 g, 1,18 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)dicloreto (64,4 mg, 78,3 μmol). A mistura foi vedada sob uma atmosfera de argônio. THF (4,7 mL) e água (0,47 mL, 26 mmols) foram então adicionados e a solução resultante agitada a 75°C por 16 h. A reação foi concentrada. O produto bruto foi purificado em cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc/hexanos como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 74 mg). LCMS (FA): m/z = 267,0 (M+1)

Etapa 2: (4-Benzil-5-cloro-2-tienil)metanol.

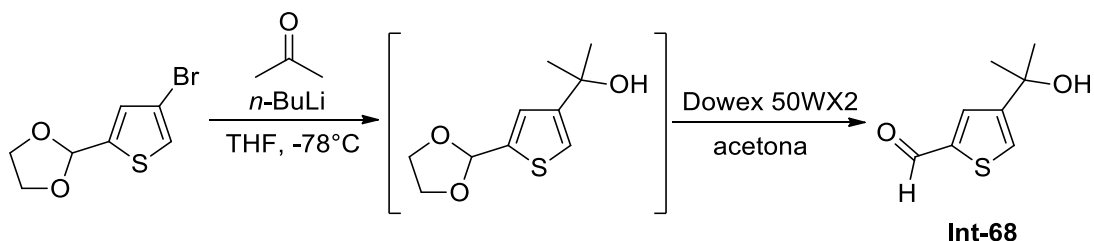
[00406] 1,0 M de hidroaluminato de lítio em THF (0,55 mL, 0,55 mmol) foi adicionado a uma solução resfriada em banho de gelo de 4-benzil-5-clorotiofeno-2-carboxilato de metila (0,10 g, 0,37 mmol) em Et₂O (3,5 mL). A solução resultante foi agitada a 0°C por 45 min. A reação foi extinta com água (~1 mL) a 0°C. Na₂SO₄ dodeca-hidratado (~2g) foi adicionado junto com ~15 mL EtOAc e a mistura deixada

aquecer até ta e a mistura foi agitada por duas hora. A mistura foi filtrada e a torta de filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado. Produto bruto foi purificado em cromatografia ISCO em coluna (0% - 20% EtOAc/hexanos como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 80 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,82 (s, 1H).

Etapa 3: 4-Benzil-5-clorotiofeno-2-carbaldeído.

[00407] (4-Benzil-5-cloro-2-tienil)metanol (0,21 g, 0,88 mmol) foi dissolvida em DCM (15,3 mL), então periodinano Dess-Martin (0,45 g, 1,1 mmol) foi adicionado a esta solução. A reação foi deixada agitar em ta por uma hora. A reação foi concentrada e o material bruto purificado em cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc/hexanos como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 190 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,68 (s, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 3,96 (s, 2H).

Exemplo 45: 4-(2-Hidroxiopropan-2-il)tiofeno-2-carbaldeído. Int-68

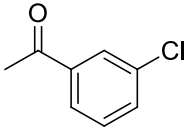
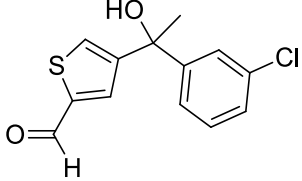
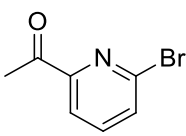
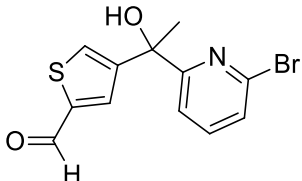


Etapa 1: 4-(2-Hidroxiopropan-2-il)tiofeno-2-carbaldeído.

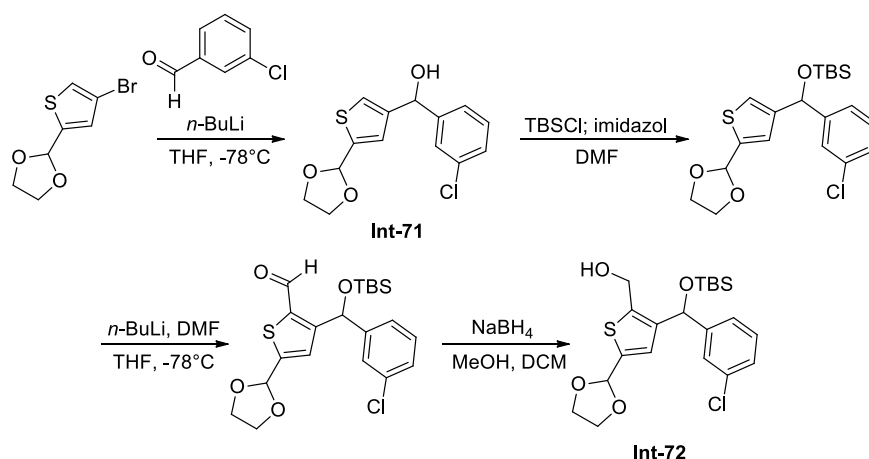
[00408] A um frasco de fundo redondo foi adicionado THF (50 mL) e 2,5 M *n*-BuLi em hexano (3,1 mL, 7,66 mmols) a -78°C . 2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,50 g, 6,38 mmols) em 5 mL THF foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 segundos. À mistura foi adicionada acetona (2,00 mL, 27,2 mmols) e a reação foi agitada a -78°C por 10 min. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl saturado foi adicionado e a reação foi aquecida até ta. A mistura foi extraída com

EtOAc (x2) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. Ao resíduo foi adicionado 40 ml de acetona e 3g de resina de troca iônica Dowex 50WX2-200 e a mistura foi agitada por 2 h em ta. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,76g (70%) do composto do título. LCMS (FA): $m/z = 171,1$ (M+1).

[00409] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados usando métodos semelhantes aos descritos acima começando a partir dos materiais de partida listados.

Cetona de partida	Produto/Int n.º	Dados de caracterização
	 Int-69	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J = 2,7, 1,5$ Hz, 2H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 2,68 – 2,30 (br s, 1H), 1,94 (s, 3H), ^1H RMN
	 Int-70	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz, 1H), 2,05 – 1,95 (br s, 1H), 1,92 (s, 3H), ^1H RMN

Exemplo 46: **rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol Int-71** e **rac-{3-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metanol Int-72**



Etapas 1: rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol.

[00410] A uma solução resfriada a -78°C de 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (4,08 mL, 10,2 mmols) em THF (40 mL) foi adicionada uma solução de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (2,00 g, 8,50 mmols) em THF (4 mL) sob gotejamento. Imediatamente após adição estar completa 3-clorobenzaldeído (0,97 mL, 8,50 mmols) foi adicionado sob gotejamento (~2 min) como uma solução em THF (4 mL). A mistura resultante foi deixada agitar 30 min a -78°C. A reação foi extinta com água antes de aquecimento toda via até ta. A mistura foi extraída com EtOAc (2x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 30% EtOAc em hexanos para gerar 1,7 g (67%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,42 (s, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,21 – 3,94 (m, 4H).

Etapas 2: rac-terc-Butil{(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metóxi}dimetilsilano.

[00411] A uma solução de (3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (3,02 g, 10,2 mmols) em DMF (106 mL) foi adicionado TBSCl (4,60 g, 30,5 mmols) e 1H-imidazol (2,08 g, 30,5 mmols). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 4 h. A mistura foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram

lavadas com 10% LiCl aquoso, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 4,15 g (99%) do composto do título como um óleo claro. LCMS (FA): $m/z = 411,4$ (M+1).

Etapla 3: rac-3-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-carbaldeído.

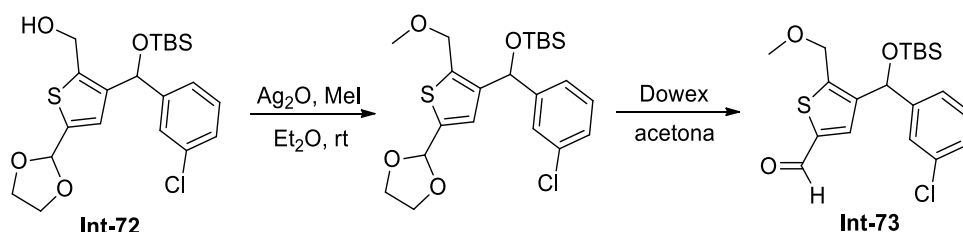
[00412] A uma solução resfriada a -78°C de 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,46 mL, 1,14 mmol) e THF (3,00 mL) estava uma solução de *terc*-butil{[(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metóxi}dimetilsilano (234 mg, 0,57 mmol) em THF (2,0 mL). A mistura de reação foi agitada a -78°C por 15 min. Uma solução de DMF (88,2 μL , 1,14 mmol) em THF (1,0 mL) foi adicionada sob gotejamento e, então, agitada por mais 1 hora. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 141 mg (56%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 4H), 0,90 (s, 9H), 0,08 – -0,04 (m, 6H). LCMS (FA): $m/z = 439,5$ (M+1).

Etapla 4: rac-{3-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metanol.

[00413] A uma solução resfriada a 0°C de 3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-carbaldeído (141 mg, 0,32 mmol) em MeOH (1,5 mL) e DCM (1,5 mL) foi adicionado NaBH_4 (18,2 mg, 0,48 mmol). A mistura de reação foi agitada em ta durante a noite e, então, concentrada para remover o solvente. O resíduo resultante foi diluído com água e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 ,

filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 25% EtOAc em hexanos para gerar 100 mg (71%) do composto do título. LCMS (FA): $m/z = 441,5$ (M+1).

Exemplo 47: *rac*-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldeído Int-73



Etapa 1: *rac-tert*-Butil{[(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(metoximetil)-3-tienil]metóxi}dimetilsilano

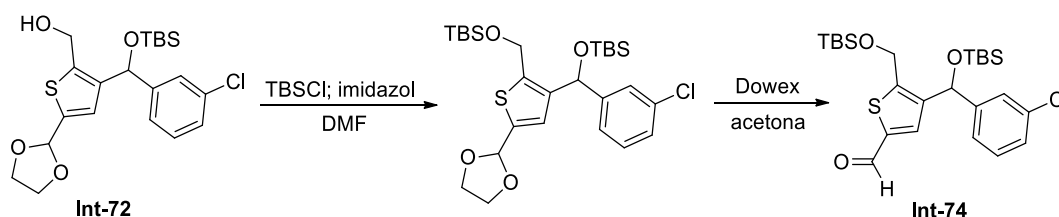
[00414] A uma solução de **Int-72** (480 mg, 1,09 mmol) em Et₂O (10 mL) foi adicionado Ag₂O (630 mg, 2,72 mmols) e MeI (2,71 mL, 43,5 mmols). A mistura resultante foi agitada em ta por 5 dias e, então, filtrada por uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 371 mg (75%) do composto do título como um óleo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 – 7,32 (m, 4H), 7,16 – 6,91 (m, 1H), 6,41 – 6,12 (m, 1H), 6,04 – 5,99 (m, 1H), 4,74 – 4,51 (m, 2H), 4,17 – 3,92 (m, 4H), 3,40 – 3,35 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,12 – -0,03 (m, 6H); LCMS (FA) M+1 455,5

Etapa 2: *rac*-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00415] A uma solução de *tert*-butil{[(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(metoximetil)-3-tienil]metóxi}dimetilsilano (371 mg, 0,82 mmol) em acetona (10,8 mL) foi adicionado 380 mg de DOWEX 50WX2-200 (H). A mistura resultante foi agitada em ta por 2 h e, então, filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia

ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 283 mg (84%) do composto do título como um óleo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 – 9,84 (m, 1H), 8,02 – 7,22 (m, 5H), 6,61 – 6,03 (m, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 2H), 3,40 – 3,28 (m, 3H), 0,95 – 0,83 (m, 9H), 0,09 – -0,04 (m, 6H). LCMS (FA): m/z = 411,4 (M+1).

Exemplo 48: **rac-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-([*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)tiofeno-2-carbaldeído Int-74**



Etapla 1: rac-*tert*-Butil({3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metóxi)dimetilsilano

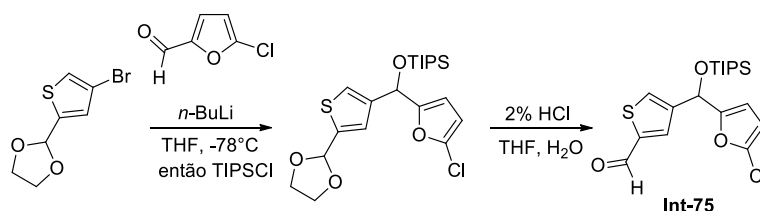
[00416] A uma solução de **Int-72** (648 mg, 1,47 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado TBSCl (664 mg, 4,41 mmols) e 1H-imidazol (300 mg, 4,41 mmols). A mistura de reação foi agitada em ta por 17 h então extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , lavadas com LiCl 10% aquoso, filtradas e concentradas em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 5% EtOAc em hexanos para gerar 373 mg (46%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 555,6 (M+1).

Etapla 2: rac-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-([*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00417] A uma solução de *tert*-butil({3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metóxi)dimetilsilano (373 mg, 0,67 mmol) em acetona (8,9 mL) foi adicionado 380 mg de DOWEX 50WX2-200 (H). A mistura resultante foi agitada em ta por 2 h e, então, filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 289 mg (84%) do composto do

título como um óleo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 0,83 (d, J = 0,9 Hz, 16H), 0,04 – -0,02 (m, 6H), -0,03 – -0,11 (m, 6H). LCMS (FA): m/z = 511,6 ($M+1$).

Exemplo 49: rac-4-((5-Cloro-2-furil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}tiofeno-2-carbaldeído. Int-75



Etapa 1: rac-4-((5-Cloro-2-furil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metóxi}(tri-isopropil)silano.

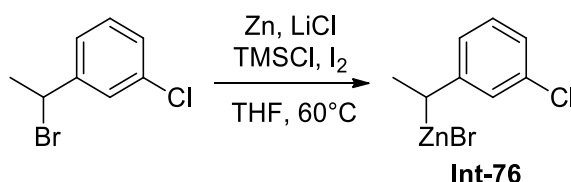
[00418] 2,50 M de $n\text{-BuLi}$ em hexano (2,68 mL, 6,69 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa em THF (40 mL) a -78°C . 2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,05 g, 4,46 mmols) foi adicionado à solução a -78°C e, então, 5-cloro-2-furaldeído (582 mg, 4,46 mmols) foi adicionado à solução de uma vez a -78°C . A reação foi agitada a -78°C por 15 min. À mistura TIPSCI (1,72 g, 8,92 mmols) foi adicionado a esta solução e a mistura resultante foi aquecida até ta seguido por refluxo por 4 h. A solução foi vertida em 60ml de água e a mistura foi extraída com EtOAc (50 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por Cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,51g (76%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,31 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,20 – 4,11 (m, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 2H), 1,07 (s, 21H).

Etapa 2: rac-4-((5-Cloro-2-furil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}tiofeno-2-carbaldeído.

[00419] A uma solução de {(5-cloro-2-furil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metóxi}(tri-isopropil)silano (1,96 g, 4,43 mmols) em THF (20,0 mL)

foi adicionada água (1,00 mL, 55,5 mmols) seguido por 20 ml 2% HCl em THF solução em ta. A reação foi agitada por 15 min na mesma temperatura. A solução foi vertida em uma solução de 30 ml solução saturada de NaHCO₃ e 30ml solução aquosa. A mistura foi extraída com EtOAc (50 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,18g (67%) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,80 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,62 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 21H).

Exemplo 50: rac-Bromo[1-(3-clorofenil)etil]zinco. Int-76

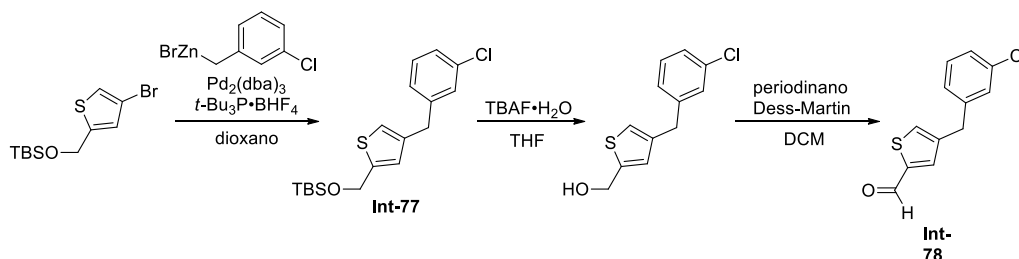


Etapas 1: rac-Bromo[1-(3-clorofenil)etil]zinco.

[00420] Cloreto de Lítio (0,39 g, 9,11 mmols) foi adicionado a um frasco de fundo redondo de 50mL e 2 gargalos seco em forno sob uma atmosfera de argônio. O recipiente foi evacuado sob elevado vácuo e aquecido com a pistola de calor por 10 min e preenchido de volta com argônio após resfriamento até ta. Pó de Zinco (0,596 g, 9,11 mmols) foi adicionado. O recipiente foi aquecido com a pistola de calor sob elevado vácuo por 10 min e preenchido de volta com argônio após resfriamento até ta. THF (4,6 mL) foi adicionado seguido por 1,2-dibromoetano (20 uL, 0,2 mmol). A reação foi aquecida a 60°C por 20 min. TMSCl (5,78 uL, 45,6 umol) e iodo (5,78 mg, 22,8 umol) em THF (0,5 mL) foram adicionados ao recipiente via seringa e a reação foi aquecida por 20 min a 60°C. 1-(1-Bromoetil)-3-clorobenzeno (1,00 g, 4,56 mmols) foi adicionado e a reação foi aquecida a 50°C por duas hora. TLC não mostrou material de partida restante e uma nova macha menos polar. Um adicional de 5 mL de THF foi adicionado. Esta

solução de Int-76 foi usada na reação seguinte sem outra purificação.

Exemplo 51: *tert*-Butil{[4-(3-clorobenzil)-2-tienil]metóxi}dimetilsilano no Int-77 e 4-(3-clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído Int-78



Etapa 1: *tert*-Butil{[4-(3-clorobenzil)-2-tienil]metóxi}dimetilsilano.

[00421] Um recipiente de microondas de 20mL foi carregado com ((4-bromotiofen-2-il)metóxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (425 mg, 1,38 mmol), Pd₂(dba)₃ (25,3 mg, 0,03 mmol) e tri-*tert*-butilfosfônio tetrafluoroborato (16,1 mg, 0,06 mmol). À mistura foi adicionado THF (18,2 mL) e o recipiente de reação foi purgado com argônio seguido por vedação com uma tampa. Após a mistura ter sido agitada por 5 min em ta, 0,5 M de 3-clorobenzilzinco cloreto em solução THF (3,18 mL, 1,59 mmol) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida a 50°C por uma hora. A reação foi resfriada até ta e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi filtrada por uma almofada de Celite e o filtrado foi lavado com água seguido por salmoura. A camada EtOAc foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 475mg (92%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 – 7,17 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 2: [4-(3-Clorobenzil)-2-tienil]metanol.

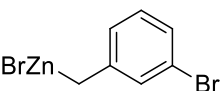
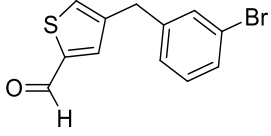
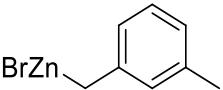
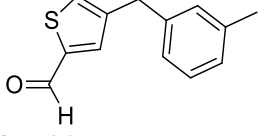
[00422] A uma solução de *tert*-butil{[4-(3-clorobenzil)-2-tienil]metóxi}dimetilsilano (1,68 g, 4,76 mmols) em THF (15,0 mL) foi adicionado TBAF hidrato (1,87 g, 7,14 mmols) em ta e a reação foi agitada durante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (40% EtOAc em hexanos como eluente)

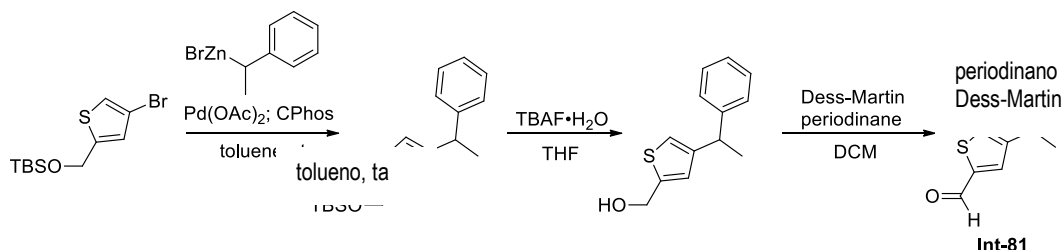
para gerar 0,82 g (72%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,14 – 7,06 (m, 3H), 7,02 – 6,94 (m, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,79 (s, 2H).

Etapas 3: 4-(3-Clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00423] A uma solução de [4-(3-clorobenzil)-2-tienil]metanol (0,82 g, 3,4 mmols) em DCM (30,0 mL) foi adicionado periodinano Dess-Martin (1,53 g, 3,61 mmols) em ta e a reação foi agitada por duas hora. A mistura foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,80g (98%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 7,09 (dt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H).

[00424] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de um modo semelhante ao descrito acima começando a partir de materiais de partida listados. As seguintes condições alternativas podem ser empregadas nas etapas de reação descritas. Etapa 1: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF a 70°C em vez de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ com tri-*tert*-butilfosfônio tetrafluoroborato, THF a 50°C.

Etapas reagentes zinco	1 de	Condição da Etapa 1	Produto/Int n.º	Dados de caracterização
		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ THF; 70°C	 Int-79	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H). LCMS (FA): m/z = 282,9 ($M+1$).
		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ THF; 70°C	 Int-80	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 217,1 ($M+1$).

Exemplo 52: **rac-4-(1-Feniletil)tiofeno-2-carbaldeído. Int-81****Etapla 1: rac-*terc*-Butil(dimetil){[4-(1-feniletil)-2-tienil]metóxi}silano.**

[00425] ((4-Bromotiofen-2-il)metóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (135 mg, 0,439 mmol), Pd(OAc)₂ (7,1 mg, 0,032 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)bifenil (21,2 mg, 48,6 umol) foram adicionados a um frasco de reação em microondas. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (1,00 mL) foi adicionado. À solução vermelha escura em ta foi adicionado 0,5 M de alfa-metilbenzilzinc brometo em THF (1,32 mL, 0,66 mmol) sob gotejamento durante 30 min e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta com 0,5 M HCl e diluída com água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (2% EtOAc isocrático em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como óleo incolor limpo (rendimento = 134 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 3H), 6,86 – 6,84 (m, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapla 2: rac-[4-(1-Feniletil)-2-tienil]metanol.

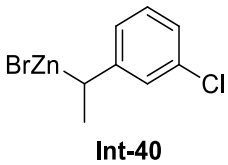
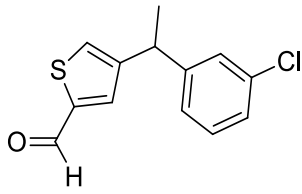
[00426] *terc*-Butil(dimetil){[4-(1-feniletil)-2-tienil]metóxi}silano (134 mg, 0,40 mmol), THF (4,0 mL) e TBAF hidrato (225 mg, 0,81 mmol) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 100 mL e a reação foi agitada por 10 min. A reação foi concentrada em vácuo e purificado via cromatografia ISCO em coluna (20% EtOAc em hexanos isocráticos como eluente) para gerar o composto do título como óleo incolor (rendimento = 90 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ

7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,09 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

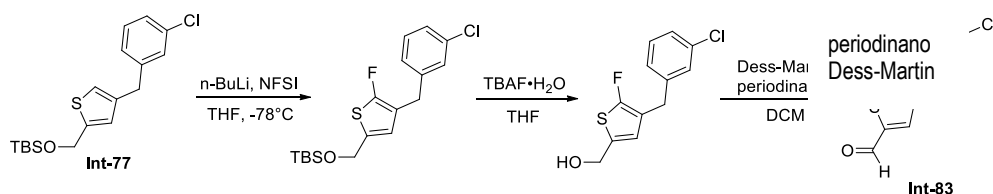
Etapa 3: rac-4-(1-Feniletil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00427] A uma solução de [4-(1-feniletil)-2-tienil]metanol (132 mg, 0,61 mmol) em DCM (12 mL) foi adicionado periodinano Dess-Martin (385 mg, 0,91 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO_3 saturado (50 mL) e extraída com DCM (50 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como um óleo incolor (rendimento = 98 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,83 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00428] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir do material de partida listado:

Etapa reagente zinco	1 de	Produto/Int n.º	Dados de caracterização
 Int-40		 Int-82	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,84 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Exemplo 53: 4-(3-Clorobenzil)-5-fluorotiofeno-2-carbaldeído Int-83



Etapla 1: *terc*-Butil{[4-(3-clorobenzil)-5-flúor-2-tienil]metóxi}dime tilsilano.

[00429] *terc*-Butil{[4-(3-clorobenzil)-2-tienil]metóxi}dimetilsilano (Int-77, 380 mg, 1,08 mmol) em um frasco de fundo redondo de 100mL e 2 gargalos foi dissolvido em THF (20,0 mL) sob atmosfera de argônio e a solução foi resfriada a -78°C. À solução foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,65 mL, 1,62 mmol) e a solução laranja clara foi agitada por 30min a -78°C. À solução foi adicionada sob gotejamento uma solução de *N*-flúor-*N*-(fenilsulfonil)benzenosulfonamida (509 mg, 1,62 mmol) em THF (4,0 mL) a -78°C e a reação foi agitada por 30min. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (50 mL) e extraída com hexano (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0,5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 283mg (67%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapla 2: [4-(3-Clorobenzil)-5-flúor-2-tienil]metanol.

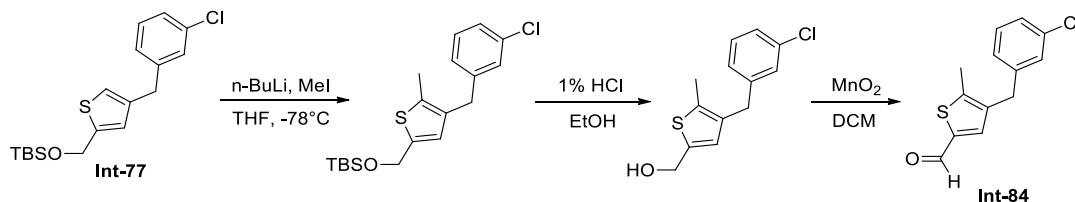
[00430] *terc*-Butil{[4-(3-clorobenzil)-5-flúor-2-tienil]metóxi}dimetilsilano (283 mg, 0,76 mmol) em THF (10,0 mL, 123 mmols) foi adicionada uma solução de TBAF hidrato (320 mg, 1,14 mmol) em THF (2,0 mL) em ta e a mistura foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de água (80 mL) e extraída com EtOAc (80 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo (FA, 45% a 80% CH₃CN em água, UV: 232). As frações de produto foram combinadas e concentradas em vácuo para remover solvente orgânico. À camada de água residual foram

adicionados 20 mL de NaHCO₃ saturado e, então, a mistura foi extraída com EtOAc (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 185mg (95%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 3,80 (s, 2H).

Etapla 3: 4-(3-Clorobenzil)-5-fluorotiofeno-2-carbaldeído.

[00431] A uma solução de [4-(3-clorobenzil)-5-flúor-2-tienil]metanol (180 mg, 0,70 mmol) em DCM (10,0 mL, 156 mmols) foi adicionado periodinano Dess-Martin (446 mg, 1,05 mmol) em ta e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (60 mL) e extraída com DCM (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (5% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 125mg (70%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H).

Exemplo 54: 4-(3-Clorobenzil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído. Int-84



Etapla 1: *terc*-Butil{[4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-tienil]metóxi}dime tilsilano.

[00432] Int-77 (0,67 g, 1,90 mmol) foi dissolvida em THF (10,0 mL) e, então, resfriada abaixo de -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (6,08 mL, 15,2 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa. A esta solução a -78°C e a mistura foi agitada por 30 min. À mistura foi

adicionado metil iodeto (1,18 mL, 19,0 mmols) e a reação foi agitada a -78°C por 30 min. A reação foi extinta por adição de 30 ml de água a -78°C e a mistura foi aquecida em ta. A mistura resultante foi extraída com DCM (30 ml x2). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas em vácuo para gerar 574 mg (82%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,12 – 7,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

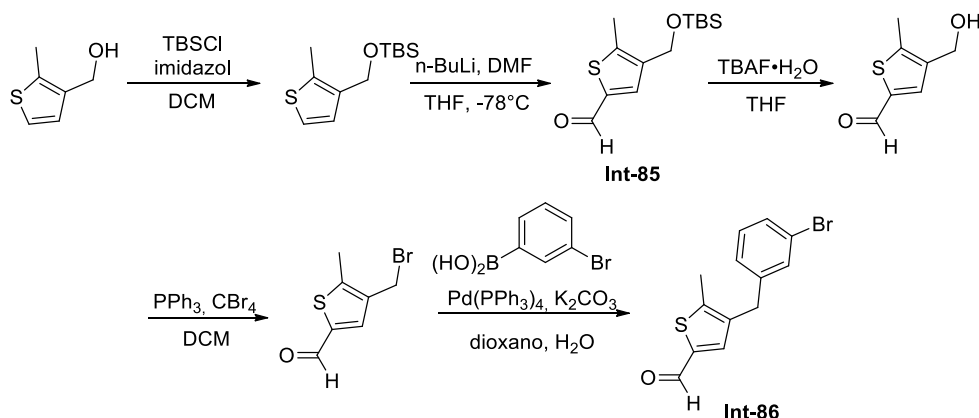
Etapla 2: [4-(3-Clorobenzil)-5-metil-2-tienil]metanol.

[00433] *terc*-Butil{[4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-tienil]metóxi}dimetilsilano (0,62 g, 1,69 mmol) foi dissolvida em 20 ml de 1% HCl em solução de EtOH e a mistura foi agitada em ta por 30 min. A solução foi vertida em 30 ml solução saturada de NaHCO₃ e a mistura foi extraída com DCM (30 ml x2). Os orgânicos combinados foram concentrados em vácuo e a mistura foi purificada por cromatografia ISCO em coluna (0% - 60% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 332,5 mg (78%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Etapla 3: 4-(3-Clorobenzil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

[00434] A uma solução de [4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-tienil]metanol (324,2 mg, 1,28 mmol) em DCM (40,0 mL) foi adicionado MnO₂ (1,67 g, 19,2 mmols) e a mistura foi agitada em ta por 6 h. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro foi lavada com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 289,2 mg (90%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Exemplo 55: **4-([*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-85 e 4-(3-bromobenzil)-5-metiltiofeno-2-**

carbaldeído Int-86**Etapa 1: *terc*-Butil(dimetil)[(2-metil-3-tienil)metóxi]silano.**

[00435] A uma solução de (2-metil-3-tienil)metanol (2,6 g, 20,0 mmols) em DCM (64,2 mL) foi adicionado 1H-imidazol (2,07 g, 30,4 mmols) seguido por TBSCl (3,21 g, 21,3 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 6 h. A reação foi extinta por adição de água (50mL) e, então, mistura foi extraída com EtOAc (1x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado em cromatografia ISCO em coluna (0% - 25% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 4,44 g (90%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 2: 4-([*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

[00436] *terc*-Butil(dimetil)[(2-metil-3-tienil)metóxi]silano (1,0 g, 4,10 mmols) foi pesado em um frasco de fundo redondo de 250mL e 2 gargalos e o recipiente de reação foi purgado com argônio. O conteúdo foi dissolvido em THF (20,0 mL) e a solução foi resfriada a -78°C. A esta solução foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,73 mL, 4,33 mmols) e a mistura foi agitada por 30 min. Então DMF (0,48 mL, 6,19 mmols) foi adicionado sob gotejamento à mistura a -78°C. A reação foi agitada por 30 min. A reação foi extinta

por adição de NH_4Cl saturado (80 mL) e extraída com EtOAc (80 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 888 mg do composto do título como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,55 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapas 3: 4-(Hidroximetil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

[00437] A uma solução de 4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído (850,0 mg, 3,143 mmols) em THF (20,0 mL) foi adicionado TBAF mono-hidrato (966 mg, 3,46 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de água (60 mL) e extraída com EtOAc (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 395mg (81%) do composto do título como óleo incolor. LCMS (FA): m/z = 156,9 (M+H).

Etapas 4: 4-(Bromometil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

[00438] 4-(hidroximetil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído (316 mg, 2,02 mmols) em DCM (31,6 mL) foi adicionado PPh_3 (689,8 mg, 2,63 mmols) seguido por CBr_4 (805 mg, 2,43 mmols) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 365mg (82%) do composto do título como sólido amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

Etapas 5: 4-(3-Bromobenzil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

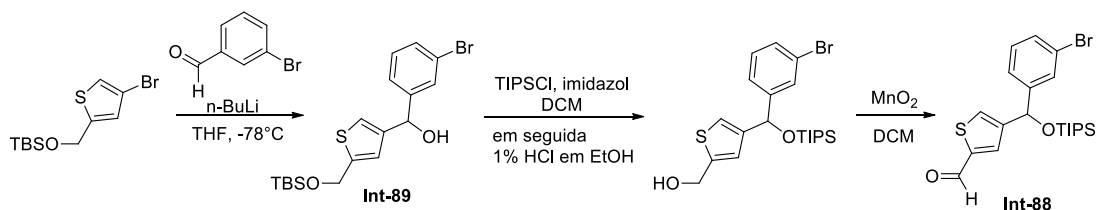
[00439] Um frasco de reação em microondas foi carregado com 4-(bromometil)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído (95,0 mg, 0,43 mmol), ácido

3-bromofenilborônico (87,1 mg, 0,43 mmol), K_2CO_3 (0,18 g, 1,30 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (25,0 mg, 0,02 mmol). Os conteúdos foram dissolvidos em 1,4-dioxano (2,0 mL) seguido por adição de água (0,5 mL) e o frasco foi vedado com tampa sob atmosfera de argônio. A reação foi aquecida a 80°C por uma hora. A reação foi resfriada em ta e transferida em um funil de separação com EtOAc e água. A mistura foi extraída com EtOAc (x3) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 92mg do composto do título como óleo amarelo claro. LCMS (FA): $m/z = 296,9$ (M+H).

[00440] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir do material de partida listado:

Etapa 5 ácido borônico	Nome composto/Int n.º	Dados de caracterização
	 Int-87	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS (FA): $m/z = 245,1$ (M+1).

Exemplo 56: **rac-4-((3-Bromofenil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil)tiofeno-2-carbaldeído Int-88**



Etapa 1: rac-(3-Bromofenil)[5-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]metanol. Int-89

[00441] 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (5,99 mL, 15,0 mmols) foi dissolvida em THF (75,0 mL) a -78°C, então ((4-bromotiofen-2-il)metóxi)(terc-butil)dimetilsilano (3,83 g, 12,5 mmols) foi adicionado a esta solução a -78°C e a mistura foi agitada por 2 min. 3-Bromobenzaldeído (2,42 g, 13,1 mmols) foi adicionado à solução a -78°C e a reação foi agitada a -78°C por 15 min. A solução foi vertida em 100ml de 5g ácido acético em solução aquosa e a mistura resultante foi extraída com DCM (70 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 4,05g (79%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 – 6,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Etapas 2: rac-(4-((3-Bromofenil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil)-2-tienil)metanol.

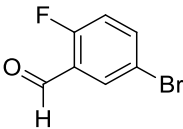
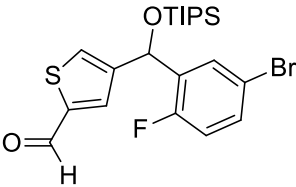
[00442] rac-(3-Bromofenil)[5-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]metanol (1,32 g, 3,19 mmols) e 1H-imidazol (3,26 g, 47,9 mmols) foi dissolvida em DCM (20,0 mL), então TIPSCI (6,16 g, 31,9 mmols) foi adicionado a esta solução em ta. O solvente foi removido por evaporação. A mistura de reação pura foi aquecida a 80°C por duas horas. A reação foi extinta por adição de 30 ml de água e a mistura foi extraída com DCM (10 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 8% EtOAc em hexanos como eluente) para fornecer o intermediário disililado. A mistura foi dissolvida em 30 mL de 1% HCl em solução de EtOH e a mistura resultante foi agitada por 15 min em ta. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (30mL) e a mistura foi extraída com DCM (30mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com

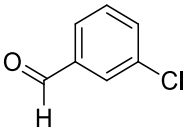
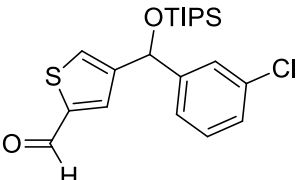
salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,50g (34%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 455,0 (M+1).

Etapa 3: rac-4-((3-Bromofenil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}tiofeno-2-carbaldeído.

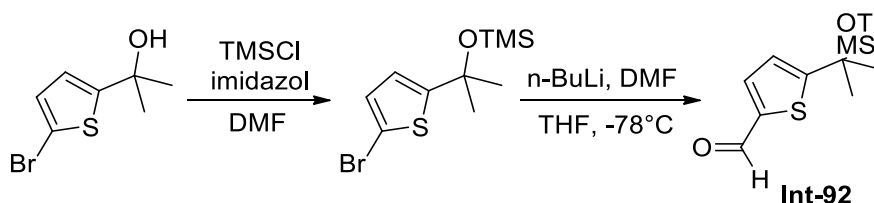
[00443] rac-(4-((3-Bromofenil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-tienil)metanol (0,50 g, 1,10 mmol) foi dissolvido em DCM (30,0 mL), então MnO₂ (1,43 g, 16,5 mmols) foi adicionado a esta solução. A reação foi agitada em ta durante a noite. A mistura foi filtrada por uma almofada de Celite e lavada com DCM. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 201,3 mg (40%) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 1,19 – 0,95 (m, 21H).

[00444] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo aos descritos acima começando a partir de material de partida listado:

Etapa aldeído	1	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
		 Int-90	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,34 (ddd, J = 8,6, 4,6, 2,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 1,22 – 1,07 (m, 3H), 1,04 – 0,95 (m, 18H), ¹ H RMN

Etapa aldeído	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	 Int-91	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,82 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (q, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (ddt, <i>J</i> = 6,6, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 1,16 – 1,05 (m, 3H), 1,04 – 0,96 (m, 18H), ¹ H RMN

Exemplo 57: **5-{2-[(Trimetilsilil)óxi]propan-2-il}tiofeno-2-carbaldeído. Int-92**



Etapa 1: {[2-(5-Bromo-2-tienil)propan-2-il]óxi}(trimetil)silano.

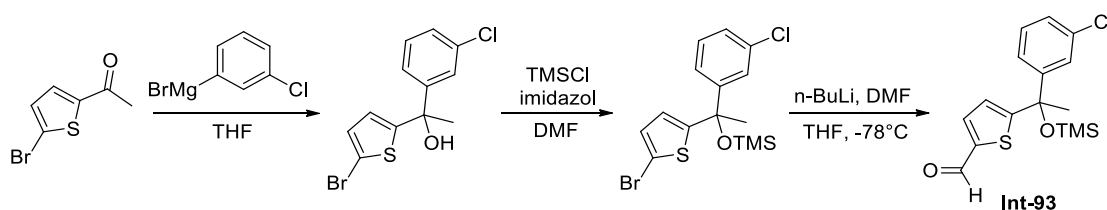
[00445] A uma solução de 2-(5-bromo-2-tienil)propan-2-ol (821 mg, 3,71 mmols) em DMF (14,0 mL) foi adicionado 1H-imidazol (758 mg, 11,1 mmols) e tMSCl (0,71 mL, 5,57 mmols) em ta e a reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi, então, vertida em NaHCO₃ aquoso saturado em ta e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 835 mg (77%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 6,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 0,11 (s, 9H).

Etapa 2: 5-{2-[(Trimetilsilil)óxi]propan-2-il}tiofeno-2-carbaldeído.

[00446] Em um frasco de fundo redondo resfriado a -78°C foi adicionado 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,25 mL, 3,13 mmols). Ao *n*-BuLi solução foi adicionado rapidamente sob gotejamento uma

solução de {[2-(5-bromo-2-tienil)propan-2-il]óxi}(trimetil)silano (835 mg, 2,85 mmols) em THF (9,0 mL) e a mistura foi agitada por 5 min a -78°C. À mistura foi adicionado rapidamente sob gotejamento uma solução de DMF (0,33 mL, 4,27 mmols) em THF (2,0 mL) e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi, então, extinta com água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 494 mg (72%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,84 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,66 (s, 6H), 0,14 (s, 9H).

Exemplo 58: rac-5-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}tiofeno-2-carbaldeído Int-93



Etapa 1: rac-1-(5-Bromo-2-tienil)-1-(3-clorofenil)etanol.

[00447] Em um frasco de fundo redondo foi adicionado 2-bromo-5-acetiltiofeno (1,00 g, 4,88 mmols) dissolvido em THF (10,0 mL). A mistura foi resfriada até 0°C e a 0,5 M solução de brometo de 3-clorofenilmagnésio em THF (19,5 mL, 9,75 mmols) foi adicionado sob gotejamento durante 30 min. A mistura foi, então, agitada a 0°C por uma hora, aquecida até ta e agitada durante a noite. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,20 g (78%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,36 – 7,32

(m, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,96 (s, 3H).

Etapa 2: rac-[1-(5-Bromo-2-tienil)-1-(3-clorofenil)etóxi](trimetil)silano.

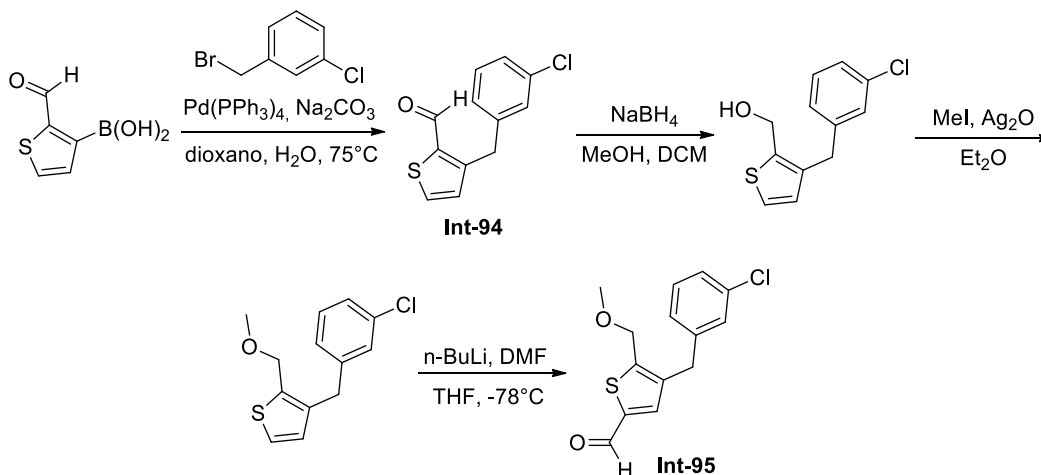
[00448] A uma solução de rac-1-(5-bromo-2-tienil)-1-(3-clorofenil)etanol (590 mg, 1,86 mmol) em DMF (7,0 mL) foi adicionado 1H-imidazol (379 mg, 5,57 mmols) e tMSCl (0,35 mL, 2,79 mmols) em ta. A reação foi, então, agitada em ta por duas hora. A mistura de reação foi vertida em uma solução aquosa de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas foram então lavadas com água, salmoura, seca usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 523 mg (72%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 0,08 (s, 9H).

Etapa 3: rac-5-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}tiofeno-2-carbaldeído.

[00449] Em um frasco de fundo redondo resfriado a -78°C 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,59 mL, 1,48 mmol) foi adicionado. À solução de *n*-BuLi foi adicionada rapidamente sob gotejamento uma solução de rac-[1-(5-bromo-2-tienil)-1-(3-clorofenil)etóxi](trimetil)silano (523 mg, 1,34 mmol) em THF (4,00 mL) e a mistura foi agitada por 5 min a -78°C. À mistura foi adicionado rapidamente sob gotejamento de uma solução de DMF (0,16 mL, 2,01 mmols) em THF (1,00 mL) e a reação foi agitada por 10 min. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 362 mg (80%) do

composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,83 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 0,08 (s, 9H).

Exemplo 59: 3-(3-Clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído Int-94 e 4-(3-Clorobenzil)-5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldeído Int-95



Etapa 1: 3-(3-Clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído

[00450] A uma solução desgaseificada de ácido 2-formil-3-tiofenoborônico (3,05 g, 19,5 mmols), 1-(bromometil)-3-clorobenzeno (2,82 mL, 21,5 mmols) e Na_2CO_3 (6,21 g, 58,6 mmols) em 1,4-dioxano (60 mL) e água (15 mL, 830 mmols) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,26 g, 1,95 mmol). A mistura de reação foi agitada 75°C por 15 h e, então, extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , lavadas com salmoura, filtradas e concentradas em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 3,86 g (84%) do composto do título como um óleo bronze. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,43 – 7,20 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H). LCMS (FA): $m/z = 237,3$ ($\text{M}+1$).

Etapa 2: [3-(3-Clorobenzil)-2-tienil]metanol

[00451] A uma solução agitada a 0°C de 3-(3-clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído (3,54 g, 15,0 mmols) em MeOH (50 mL) e DCM (50 mL,

800 mmols) foi adicionado NaBH₄ (848 mg, 22,4 mmols). A mistura de reação foi agitada a 0°C por 15 h, então extinta com água e concentrada para remover o solvente. A camada aquosa resultante foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 3,34 g (94%) do composto do título como um óleo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 – 7,11 (m, 5H), 6,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H).

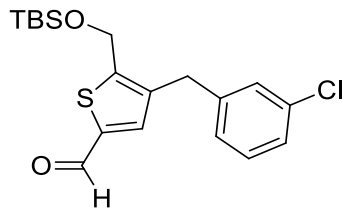
Etapa 3: éter3-(3-clorobenzil)-2-(metoximetil)tiofeno de [3-(3-clorobenzil)-2-tienil]metila

[00452] A uma solução de [3-(3-clorobenzil)-2-tienil]metanol (979 mg, 4,10 mmols) em Et₂O (26 mL) foi adicionado MeI (10,2 mL, 164 mmols) e Ag₂O (2,38 g, 10,2 mmols). A reação foi agitada em ta por 16 h e, então, filtrada por uma almofada de Celite. O filtrado resultante foi concentrado em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 450 mg (44%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,24 – 7,16 (m, 4H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,82 – 6,78 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

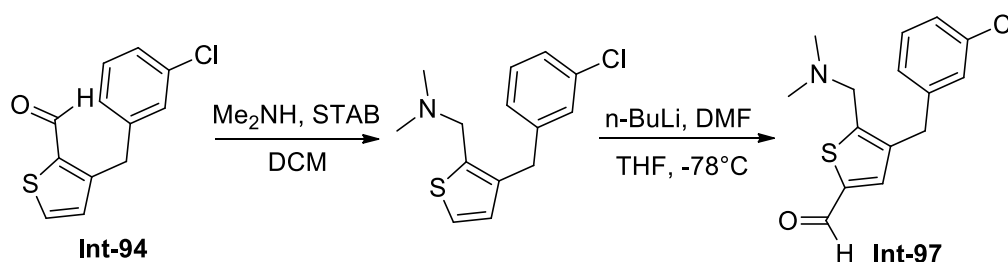
Etapa 4: 4-(3-Clorobenzil)-5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldeído

[00453] A uma solução resfriada a -78°C de [3-(3-clorobenzil)-2-tienil]metil éter 3-(3-clorobenzil)-2-(metoximetil)tiofeno (541 mg, 2,14 mmols) em THF (15,0 mL) foi adicionada uma solução 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,71 mL, 4,28 mmols), sob gotejamento, via seringa. A mistura resultante foi agitada por 30 min seguido por adição de DMF (1,66 mL, 21,4 mmols), sob gotejamento, via seringa. A reação foi deixada agitar a -78°C por mais 30 min e, então, extinta com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas

combinadas foram secas em MgSO_4 , lavadas com salmoura, filtradas e concentradas em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 15% EtOAc em hexanos para gerar 305 mg (51%) do composto do título como um óleo marrom claro. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,82 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,45 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 281,4 ($M+1$). [00454] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir do material de partida listado:

Etapa reagentes de reação	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
TBSCI, imidazol DMF	 Int-96	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H), ^1H RMN

Exemplo 60: **4-(3-Clorobenzil)-5-[(dimetilamino)metil]tiofeno-2-carbaldeído Int-97**



Etapa 1: 1-[3-(3-Clorobenzil)-2-tienil]-N,N-dimetilmetanamina

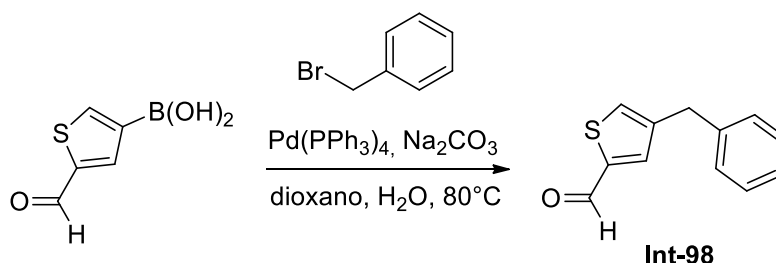
[00455] A uma solução de Int-94 (415 mg, 1,75 mmol) em MeOH (12,3 mL) foi adicionado a 2,0 M solução de Me_2NH em MeOH (1,75 mL, 3,51 mmols) e Triacetoxiboro-hidreto de sódio (743 mg, 3,51 mmols). A mistura de reação foi agitada em ta por 24 h e, então, concentrada para remover o solvente. O resíduo foi diluído em água e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas

em MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 50% EtOAc em hexanos para gerar 357 mg (77%) do composto do título como um óleo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,16 (s, 6H). LCMS (FA): $m/z = 266,3$ ($M+1$).

Etapla 2: 4-(3-Clorobenzil)-5-[(dimetilamino)metil]tiofeno-2-carbaldeído.

[00456] A uma solução resfriada a -78°C de 1-[3-(3-clorobenzil)-2-tienil]-N,N-dimetilmetanamina (357 mg, 1,34 mmol) em THF (12,6 mL) foi adicionada uma solução 2,50 M de $n\text{-BuLi}$ em hexano (1,07 mL, 2,69 mmols), sob gotejamento, via seringa. A reação foi deixada agitar a -78°C por 20 min seguido por adição de uma solução de DMF (0,21 mL, 2,69 mmols) em THF (3 mL), sob gotejamento, via seringa. Após 30 min, a mistura de reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 5% MeOH em DCM para gerar 270 mg (69%) do composto do título como um óleo amarelo claro. LCMS (FA): $m/z = 295,9$ ($M+1$).

Exemplo 61: 4-Benziltiofeno-2-carbaldeído Int-98

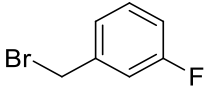
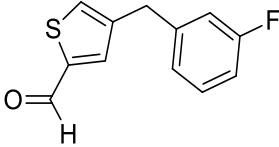
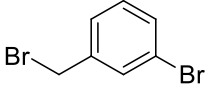
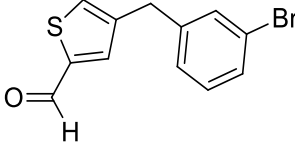
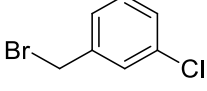
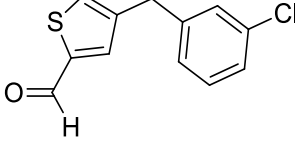


Etapla 1: 4-Benziltiofeno-2-carbaldeído.

[00457] A uma solução desgaseificada de 2-formil-4-tiofenoboronicácido (509 mg, 3,26 mmols), brometo de benzila (558 mg, 3,26 mmols) e Na_2CO_3 (692 mg, 6,53 mmols) em 1,4-dioxano

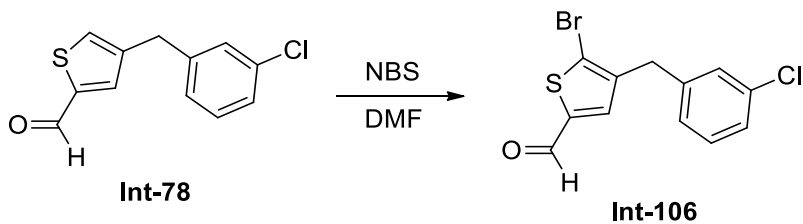
(24,4 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (377 mg, 0,33 mmol). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 3 h então extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Mg_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 10% EtOAc em hexanos para gerar 377 mg (57%) do composto do título como um óleo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,38 – 7,18 (m, 5H), 4,00 (s, 2H). LCMS (FA): m/z = 203,0 ($M+1$).

[00458] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas poderiam ser empregadas nas etapas de reação descritas. Condição A: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , dioxano, água, 80°C, B: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , dioxano, água, 80°C, C: $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Cs_2CO_3 , dioxano, água, 60°C, D: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , dioxano, água, 75°C, E: $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Cs_2CO_3 , THF, água, 70°C.

Alquil brometo	Condição de reação	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	A	 Int-99	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,35 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 7,04 (td, J = 8,6, 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), ^1H RMN
	A	 Int-79	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), ^1H RMN
	A	 Int-78	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), ^1H RMN

Alquil brometo	Condição de reação	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	A	 Int-100	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), ^1H RMN
	A	 Int-101	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), ^1H RMN
	B	 Int-102	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 233,1 (M+1).
	C	 Int-103	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), ^1H RMN
	D	 Int-104	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), ^1H RMN
	E	 Int-105	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,51 – 5,46 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 4H). LCMS (FA): m/z = 207,1 (M+1).

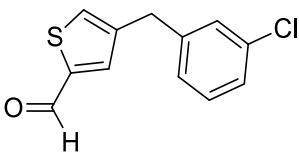
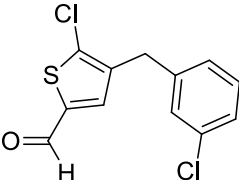
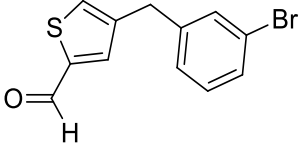
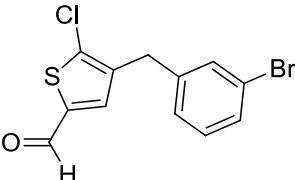
Exemplo 62: 5-Bromo-4-(3-clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído Int-106

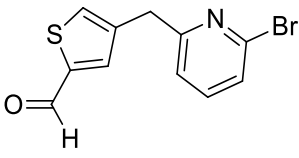
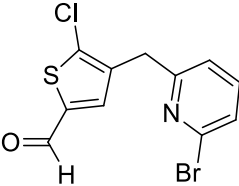


Etapa 1: 5-Bromo-4-(3-clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído.

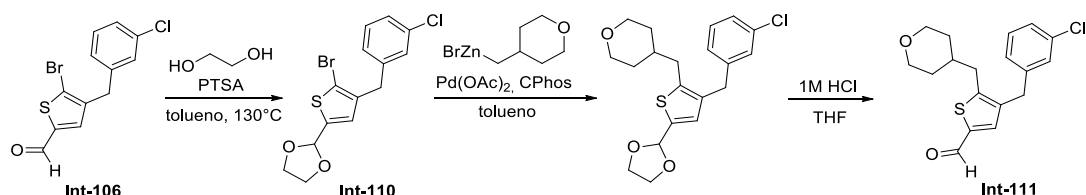
[00459] A uma solução de Int-78 (637 mg, 2,69 mmols) e NBS (718 mg, 4,04 mmols) em DMF (27 mL). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 15 h e, então, extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com LiCl 10% aquoso, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna eluindo com 0% - 25% EtOAc em hexanos para gerar 289 mg (34%) do composto do título como um óleo claro. LCMS (FA): m/z = 317,0 (M+1).

[00460] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas poderiam ser empregadas nas etapas de reação descritas. Etapa 1: NCS em vez de halogenação NBS.

Material de partida	Reagente da Etapa 1	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
 Int-78	NCS	 Int-107	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), ¹ H RMN
 Int-79	NCS	 Int-108	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,71 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H). LCMS (FA): m/z = 317,1 (M+1).

Material de partida	Reagente da Etapa 1	Nome composto/no.	Dados de caracterização
 Int-103	NCS	 Int-109	LCMS (FA): m/z = 318,1 (M+1).

Exemplo 63: **2-[5-Bromo-4-(3-clorobenzil)-2-tienil]-1,3-dioxolano Int-110 e 4-(3-Clorobenzil)-5-(hidro-2H-piran-4-ilmetil)tiofeno-2-carbaldeído Int-111**



Etapa 1: 2-[5-Bromo-4-(3-clorobenzil)-2-tienil]-1,3-dioxolano.

[00461] Um frasco de fundo redondo de 1 L sob nitrogênio foi carregado com Int-106 (1,70 g, 5,39 mmols), tolueno (20 mL), 1,2-etanodiol (1,50 mL, 26,9 mmols) e ácido p-toluenossulfônico monohidrato (51,2 mg, 0,27 mmol). Ligado a uma armadilha Dean-Stark e um condensador e aquecida em refluxo durante a noite. A mistura de reação foi deixada resfriar até ta e extinta com água. A solução foi extraída com EtOAc (25mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna ISCO (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,8g (93%) do composto do título como um óleo âmbar. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,23 – 7,15 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 2H).

Etapa 2: 4-{[3-(3-Clorobenzil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metil}hidro-2H-pirano

[00462] Um frasco de fundo redondo de 100 mL e 2 gargalos foi

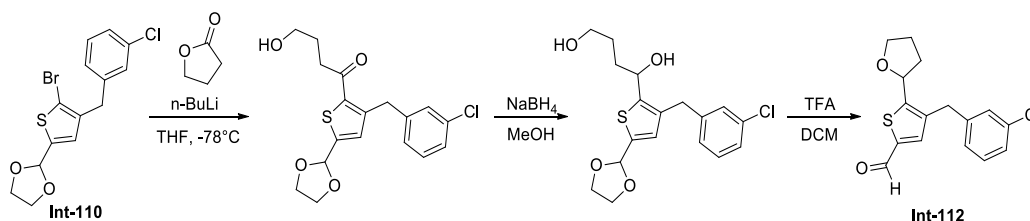
carregado com pó de zinco (548 mg, 8,38 mmols) e o recipiente de reação foi purgado com argônio. DMA (6mL) foi adicionado em um frasco e iodo (36 mg, 0,14 mmol) foi adicionado à suspensão. A mistura resultante foi agitada até que uma cor vermelha de iodo sumisse. À mistura foi adicionado 4-bromometilhidropirano (1 g, 6 mmols) e a mistura foi deixada agitar por 12 h a 70°C. Após resfriamento até ta, a solução cinza foi passada por um filtro Acrodisc R e esta solução 1,0M foi levada para a reação seguinte sem purificação.

[00463] Um recipiente de microondas de 20mL foi carregado com 2-[5-bromo-4-(3-clorobenzil)-2-tienil]-1,3-dioxolano (500 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (15,6 mg, 0,07 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenil (60,7 mg, 0,14 mmol). À mistura foi adicionado tolueno (4,26 mL) seguido pela adição de 1,0M [(hidro-2H-piran-4-il)metil]zinco(II) brometo em solução de DMA (2,78 mL, 2,78 mmols) sob gotejamento durante 30 min. Na adição a solução se tornou uma cor verde profunda e o recipiente de reação foi purgado com argônio seguido por vedação com uma tampa. A mistura de reação foi agitada por 16 h em ta. A mistura de reação foi extinta com 0,5M HCl e diluída com água e EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 186 mg (40%) do composto do título como um óleo de cor laranja. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 3,92 (dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 2H).

Etapla 3: 4-(3-Clorobenzil)-5-(hidro-2H-piran-4-ilmetil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00464] A uma solução de 4-{[3-(3-Clorobenzil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metil}hidro-2H-pirano (170 mg, 0,45 mmol) em THF (3,0 mL) foi adicionado 1,0 M de HCl em água (1,21 mL) em ta. Após 2 h, a mistura de reação foi basificada com NaHCO₃ saturado, extraída com EtOAc (50mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia ISCO em coluna (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 128 mg (85%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,67 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,37 (dd, *J* = 12,5, 4,1 Hz, 2H).

Exemplo 64: **rac-4-(3-Clorobenzil)-5-(hidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldeído. Int-112**



Etapas 1: 1-[3-(3-Clorobenzil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]-4-hidroxiбутан-1-ona.

[00465] A uma solução agitada solução de Int-110 (120 mg, 0,33 mmol) em Et₂O seco (3 mL) 1,6 M de *n*-BuLi em hexano (0,25 mL, 0,40 mmol) foi adicionado sob gotejamento a -78°C. A solução foi agitada por 30 min a -78°C. A solução de γ-butirolactona (40 mg, 0,5 mmol) em Et₂O (0,5 mL) foi adicionada lentamente e agitada por 15 min a -78°C. A solução foi deixada até ta e agitada 1 hora. A solução foi extinta com NH₄Cl saturado aq. (5 mL) em solução e foi extraída com EtOAc (2x20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi

purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 80% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 75 mg (61%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,32 (s, 1H), 7,25 – 7,23 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 – 4,15 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 3,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04 (q, J = 6,5 Hz, 2H).

Etapas 2: rac-1-[3-(3-Clorobenzil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]butano-1,4-diol.

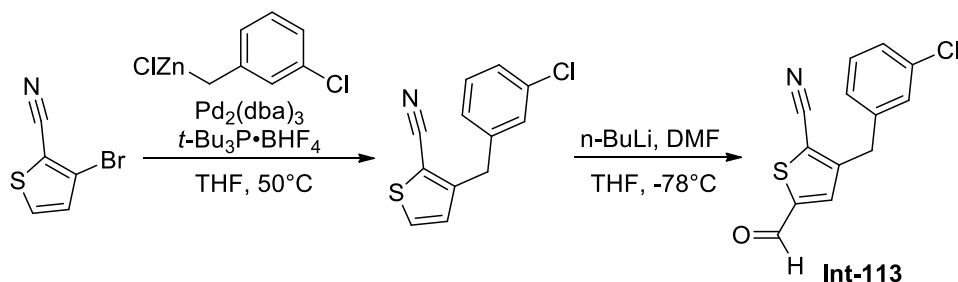
[00466] A uma solução de 1-[3-(3-clorobenzil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]-4-hidroxibutan-1-ona (50 mg, 0,1 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH_4 (6,19 mg, 0,16 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por 2 h a 0°C. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO_3 saturado (5mL) e extraída com EtOAc (10mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 40 mg (80%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 369,5 (M+1).

Etapas 3: rac-4-(3-Clorobenzil)-5-(tetra-hidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldeído.

[00467] rac-1-[3-(3-clorobenzil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]butano-1,4-diol (815 mg, 2,21 mmols) foi dissolvida em DCM (5,1 mL), então TFA (18 mL, 230 mmols) foi adicionado a esta solução com agitação em ta. A mistura de reação foi agitada em ta por 2 h e extinta com água e extraída com DCM (10mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 35% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 681 mg (92%) do composto do título como um óleo rosa. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,15

(dd, $J = 6,4, 2,0$ Hz, 1H), 5,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H).

Exemplo 65: 3-(3-Clorobenzil)-5-formiltiofeno-2-carbonitrila Int-113



Etapa 1: 3-(3-Clorobenzil)tiofeno-2-carbonitrila.

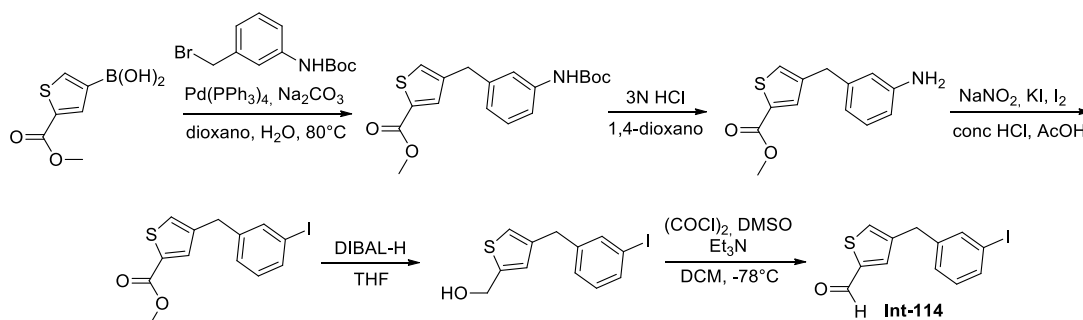
[00468] A uma solução de 3-bromotiofeno-2-carbonitrila (419 mg, 2,23 mmols) em THF (10,0 mL) foi adicionado $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41 mg, 0,05 mmol), tri-*t*-butilfosfônio tetrafluoroborato (25 mg, 0,09 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 24 h então extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 225 mg (43%) do composto do título como um óleo claro. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,38 – 7,13 (m, 4H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 4,15 (s, 2H)

Etapa 2: 3-(3-Clorobenzil)-5-formiltiofeno-2-carbonitrila.

[00469] A uma solução resfriada a -78°C de 3-(3-clorobenzil)tiofeno-2-carbonitrila (150 mg, 0,64 mmol) em THF (6,04 mL) foi adicionada uma solução 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,39 mL, 0,96 mmol) sob gotejamento, via seringa. A mistura de reação foi deixada agitar por 20 min seguidos por adição de uma solução de DMF (0,10 mL, 1,28 mmol) em THF (2 mL), sob gotejamento, via seringa. A mistura resultante foi agitada por mais 1 hora então extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 84 mg (50%) do composto do título como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 10,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,29 – 8,13 (m, 3H), 8,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H).

Exemplo 66: 4-(3-Iodobenzil)tiofeno-2-carbaldeído. Int-114



Etapa 1: 4-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzil}tiofeno-2-carboxilato de metila.

[00470] Um frasco de fundo redondo rosqueado de 250mL foi carregado com ácido 5-(metoxycarbonil)tiofeno-3-borônico (1,9 g, 10 mmols), terc-butil [3-(bromometil)fenil]carbamato (3,00 g, 10,5 mmols), Na_2CO_3 (3,33 g, 31,4 mmols), 1,4-dioxano (89,2 mL) e água (22,8 mL). A mistura foi desgaseificado com nitrogênio por 15 min. À mistura foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,21 g, 1,05 mmol) e o recipiente de reação foi vedado. A reação foi aquecida em um banho de óleo a 85°C por 18 h. A mistura foi concentrada em vácuo para remover dioxano seguido por adição de água. A mistura resultante foi extraída três vezes com EtOAc e, então, as porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um sólido amarelo, 2,25g, (62%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 3H), 7,17 – 7,15 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,92 – 3,91 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Etapas 2: 4-(3-aminobenzil)tiofeno-2-carboxilato de metila.

[00471] Um frasco de fundo redondo de 100mL foi carregado com 4-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzil}tiofeno-2-carboxilato de metila (3,28 g, 9,44 mmols) e EtOAc (20 mL) e a solução foi resfriada em um banho de gelo. À solução foi adicionada 4 M HCl em 1,4-dioxano (20 mL) e a mistura foi agitada em ta por 18 h. A reação foi vertida em NaHCO₃ saturado e, então, a mistura foi extraída três vezes com EtOAc, lavada, porções orgânicas combinadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como óleo amarelo, 2,20g, (94%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 6,57 – 6,53 (m, 1H), 6,51 – 6,47 (m, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 5H), 3,62 (s, 2H).

Etapas 3: 4-(3-iodobenzil)tiofeno-2-carboxilato de metila.

[00472] Um frasco de fundo redondo de 50mL foi carregado com 4-(3-aminobenzil)tiofeno-2-carboxilato de metila (2,20 g, 8,90 mmols), ácido acético (4,4 mL) e 12 M HCl em água (1,8 mL). A esta mistura foi adicionado sob gotejamento uma solução de nitrito de sódio (0,65 g, 9,4 mmols) em água (3,1 mL) mantendo a temperatura interna abaixo de 10°C e a mistura foi agitada por 20 min com resfriamento. À mistura foi adicionada sob gotejamento uma solução de KI (1,77 g, 10,6 mmols) e I₂ (1,32 g, 5,21 mmols) em água (1,8 mL) e a reação foi agitada por 30 min. A mistura resultante foi transferida a um funil de separação e solução 10% de bisulfito de sódio foi adicionada. A mistura foi extraída três vezes com EtOAc e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, camada orgânica seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como óleo incolor, 1,35g (42%). ¹H RMN

(400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 4: [4-(3-Iodobenzil)-2-tienil]metanol.

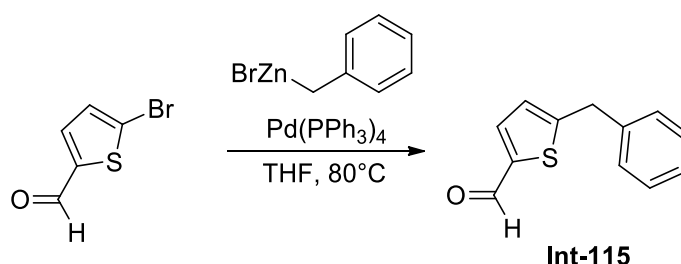
[00473] Um frasco de fundo redondo de 500 mL sob nitrogênio foi carregado com 4-(3-iodobenzil)tiofeno-2-carboxilato de metila (1,35 g, 3,77 mmols) e THF (87 mL). A solução foi resfriada até -65°C e, então, 1,0 M de DIBAL-H em tolueno (15 mL) foi adicionado sob gotejamento à solução mantendo a temperatura interna abaixo -60°C. A reação foi agitada 1 hora a -60°C seguido por agitação por 3 h a -40°C. A reação foi extinta por adição de uma solução 10% de Sal de Rochelle e a mistura foi extraída três vezes com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um óleo incolor, 1,24g (94%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,90 – 6,86 (m, 1H), 6,80 – 6,76 (m, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 2H), 3,85 (s, 2H).

Etapa 5: 4-(3-Iodobenzil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00474] Um frasco de fundo redondo de 100mL sob nitrogênio foi carregado com DCM (9,4 mL) e oxalil cloreto (0,35 mL, 4,13 mmols) e a solução foi resfriada até -60°C. À solução foi adicionado dimetil sulfóxido (0,64 mL, 9,01 mmols) sob gotejamento e a mistura foi agitada por 5 min. À mistura foi adicionada uma solução de [4-(3-iodobenzil)-2-tienil]metanol (1,24 g, 3,76 mmols) em DCM (4,8 mL) em uma corrente lenta e a mistura resultante foi agitada 10 min com resfriamento. Para a reação foi adicionada trietilamina (2,62 mL, 18,8 mmols) a -60°C e a mistura foi aquecida lentamente até ta. A mistura resultante foi vertida em NaHCO₃ saturado e extraída três vezes com DCM. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,

secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como pálido, 1,22g (99%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,94 – 9,78 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 3,94 (s, 2H).

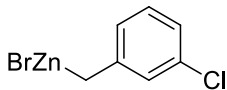
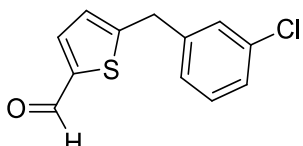
Exemplo 67: 5-Benzil-tiofeno-2-carbaldeído. Int-115



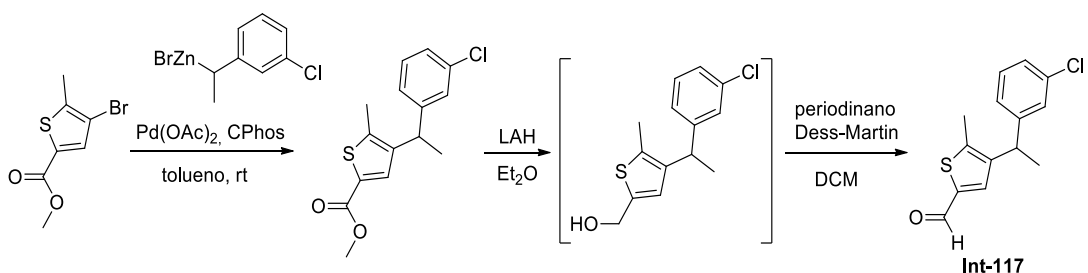
Etapa 1: 5-Benzil-tiofeno-2-carbaldeído

[00475] 5-Bromo-2-tiofenocarboxaldeído (500 mg, 2,62 mmols) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75,6 mg, 0,07 mmol) foram pesados em um tubo de microondas e THF (5 mL) foi adicionado ao tubo. A solução foi agitada por 15 min sob atmosfera de argônio. À mistura foi adicionado 0,50 M de brometo de benzilzinco em THF (7,85 mL, 3,93 mmols) e a mistura foi aquecida a 70°C por uma hora. A reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado EtOAc (100mL) e a camada orgânica foi lavada com 1N HCl (50mL) seguido por NaHCO_3 saturado (50mL) e, então, salmoura (50mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 319mg (54%) do composto do título como um óleo amarelo. LCMS (AA): m/z = 203,4 (M+H).

[00476] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir do material de partida listado:

Etapa reagente zinc	1 de	Nome composto/no.	do	Dados de caracterização
		 Int-116		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,40 (q, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H). LCMS (FA): <i>m/z</i> = 237,4 (M+H)

Exemplo 68: 4-[1-(3-Clorofenil)etil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-117



Etapa 1: 4-[1-(3-clorofenil)etil]-5-metiltiofeno-2-carboxilato de rac-metila.

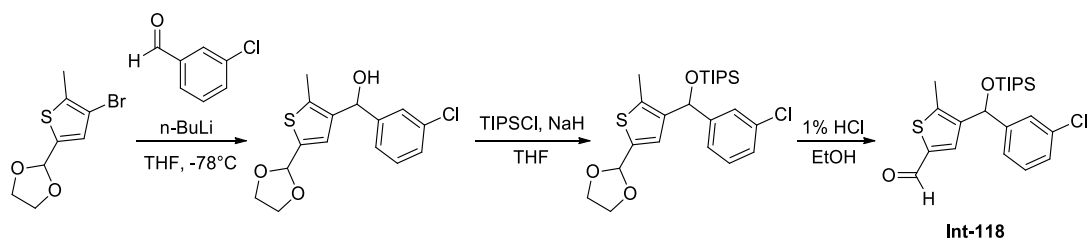
[00477] 4-bromo-5-metiltiofeno-2-carboxilato de metila (400 mg, 2,0 mmols), Pd(OAc)₂ (14,6 mg, 0,07 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenil (56,7 mg, 0,13 mmol) foram adicionados a um frasco de reação em microondas. O frasco foi purgado com argônio e tolueno (4,2 mL) foi adicionado. À solução vermelha escura a 0°C, 0,50 M de bromo[1-(3-clorofenil)etil]zinco em THF (4,0 mL, 2,00 mmols) foi adicionado sob gotejamento durante 10 min. A reação foi deixada aquecer até ta e agitada por 14 h. A reação foi extinta com 1 M HCl e diluída com água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em

vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 442 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,63 (s, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,14 – 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 295,2 (M+H).

Etapla 2: rac-4-[1-(3-Clorofenil)etil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

[00478] 1,0 M de hidroaluminato de lítio em THF (1,46 mL, 1,46 mmol) foi adicionado a uma solução resfriada em banho de gelo de metil 4-[1-(3-clorofenil)etil]-5-metiltiofeno-2-carboxilato (0,43 g, 1,40 mmol) em Et₂O (8,5 mL). A solução resultante foi agitada a 0°C por 15min. A reação foi extinta com água (~1 mL) a 0°C. Na₂SO₄ deca-hidrato (~1g) foi adicionado junto com 20 mL EtOAc e a mistura deixada aquecer até ta. A mistura foi agitada por 2 h, filtrada e a torta de filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado para gerar 0,37g (95%) de produto álcool. Este composto foi dissolvido em DCM (20 mL) e, então, periodinano Dess-Martin (0,71 g, 1,70 mmol) foi adicionado à solução. A reação foi deixada agitar em ta por 30 min. A reação foi concentrada e o material bruto purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 227 mg).

Exemplo 69: **rac-4-[(3-Clorofenil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído. Int-118**



Etapla 1: rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol.

[00479] Um frasco de fundo redondo de 100mL e 2 gargalos foi carregado com THF (60 mL) então o frasco foi purgado com argônio e

foi resfriado a -78°C . Ao THF, 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (5,40 mL, 13,5 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa e a mistura foi agitada por 10 min a -78°C . 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (2,69 g, 10,8 mmols) foi adicionado sob gotejamento a -78°C . A solução foi agitada por 30 min a -78°C . 3-clorobenzaldeído (1,23 mL, 10,8 mmols) foi adicionado à solução de uma vez a -78°C e agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl saturado (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 2,3 g (68%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,14 – 7,06 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 3H), 3,88 – 3,77 (m, 2H), 2,32 (s, 4H).

Etapas 2: rac-{(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metóxi}(tri-isopropil)silano.

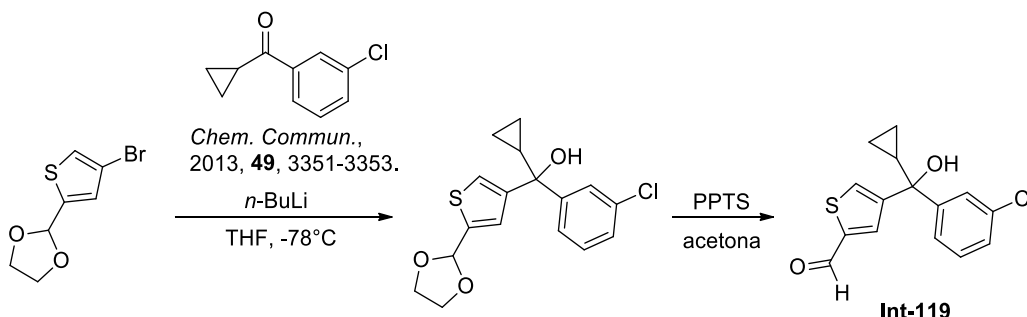
[00480] rac-(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (927 mg, 2,98 mmols) foi dissolvido em THF (30,6 mL), então 60% NaH em óleo mineral (329 mg, 13,7 mmols) foi adicionado a esta solução. A solução foi agitada a 40°C por 30 min. TIPSCI (1,45 mL, 6,86 mmols) foi adicionado e a mistura de reação agitada em ta durante a noite. A solução foi vertida em 30 mL de solução de NH_4Cl saturado. A solução foi extraída com EtOAc (30 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas, concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% - 25% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,39 g (100%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,17 – 7,02 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,90 – 3,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,00 – 0,93 (m, 21H).

Etapas 3: rac-4-{(3-Clorofenil)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-5-

metiltiofeno-2-carbaldeído.

[00481] *rac*-{(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metóxi}(tri-isopropil)silano (1,6 g, 3,4 mmols) foi dissolvida em 1% HCl em EtOH (20 mL) e a reação foi agitada em ta por duas hora. A mistura de reação foi diluída com água, extraída com DCM (20 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (28% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,4 g (97%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 – 7,03 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,06 – 0,92 (m, 21H).

Exemplo 70: ***rac*-4-[(3-Clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]tiofeno-2-carbaldeído Int-119**



Etapas 1: *rac*-(3-Clorofenil)(ciclopropil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol

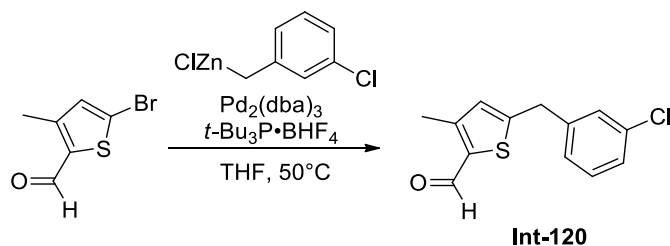
[00482] Um frasco de fundo redondo de 250mL e 2 gargalos sob nitrogênio foi carregado com THF (100 mL). À solução foi adicionado 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (9,2 mL, 23 mmols) a -78°C seguido por adição de uma solução de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (4,15 g, 17,7 mmols) em THF (10 mL). Após 5 min, uma solução de 3-clorofenil ciclopropil cetona (3,35 g, 18,5 mmols) em THF (10 mL) foi adicionada à mistura em uma porção única e a reação foi deixada agitar por 30 min. A mistura de reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado e a mistura resultante foi aquecida até ta. A mistura foi extraída com EtOAc (x3) e as porções orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia em coluna ISCO eluindo usando um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como sólido pálido, 3,72g (63%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,48 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,19 – 3,94 (m, 4H), 1,85 (s, 1H), 1,63 – 1,54 (m, 1H), 0,69 – 0,61 (m, 1H), 0,55 – 0,45 (m, 3H).

Etapla 2: rac-4-[(3-Clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]tiofeno-2-carbaldeído.

[00483] Um frasco de fundo redondo de 100mL sob nitrogênio foi carregado com rac-(3-clorofenil)(ciclopropil) [5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (250 mg, 0,74 mmol), acetona (5,45 mL) e água (1,34 mL). À mistura foi adicionado PPTS (373 mg, 1,48 mmol) e a reação foi deixada agitar por 2 h em ta. A reação foi vertida em água e extraída com EtOAc (x3). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como óleo incolor, 195mg (90%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,86 – 9,81 (m, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 0,73 – 0,44 (m, 4H).

Exemplo 71: 5-(3-Clorobenzil)-3-metiltiofeno-2-carbaldeído. Int-120

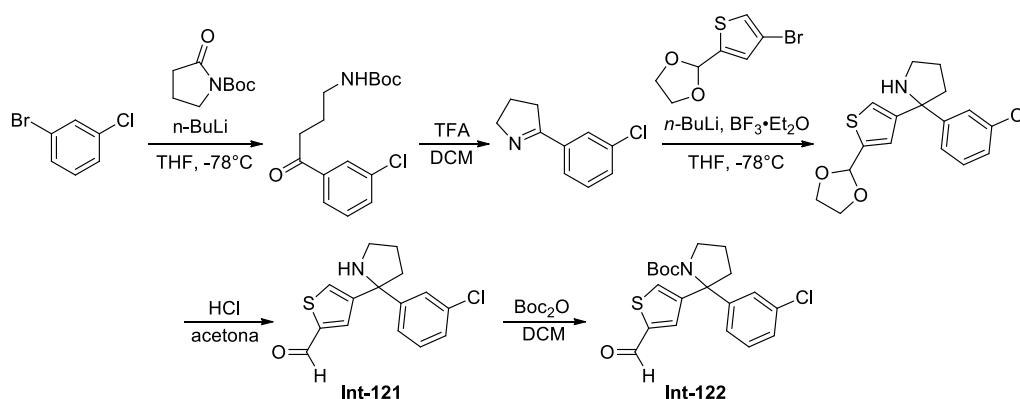


Etapla 1: 5-(3-Clorobenzil)-3-metiltiofeno-2-carbaldeído

[00484] Um recipiente de microondas de 20mL foi carregado com 5-

bromo-3-metiltiofeno-2-carbaldeído (680 mg, 3,32 mmols), Pd_2dba_3 (60,8 mg, 66,3 μmol) e tri-terc-butilfosfônio tetrafluoroborato (38,5 mg, 0,13 mmol). À mistura foi adicionado THF (4,0 mL) e o recipiente de reação foi purgado com argônio seguido por vedação com uma tampa. Após a mistura ter sido agitada por 5 min em ta, 0,5 M de 3-clorobenzilzinco cloreto em solução de THF (8,62 mL, 4,31 mmols) foi adicionado à mistura e, então, a mistura resultante foi aquecida a 50°C por uma hora. A reação foi resfriada até ta e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água (50mL) seguido por salmoura. Após secagem sob Na_2SO_4 , a mistura foi filtrada por um funil de vidro sinterizado e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% -15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 184 mg (22%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,25 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Exemplo 72: **rac-4-[2-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-il]tiofeno-2-carbaldeído Int-121 e 2-(3-Clorofenil)-2-(5-formil-3-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butila Int-122**



Etapa 1: [4-(3-clorofenil)-4-oxobutil]carbamato de terc-butila.

[00485] Um frasco de fundo redondo de 500mL de 2 gargalos sob nitrogênio foi carregado com THF (192,0 mL) e resfriado a -78°C. À solução foi adicionada 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (30,6 mL, 76,6

mmols) seguido por uma solução de 3-clorobromobenzeno (11,3 g, 58,9 mmols) em THF (10 mL). À mistura foi adicionada imediatamente uma solução de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-pirrolidina (12,0 g, 64,8 mmols) em THF (10 mL). Após 15 min, a reação foi extinta por adição lenta de NaHCO₃ saturado e a mistura resultante foi aquecida até ta. A mistura foi extraída com EtOAc (x3) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como óleo amarelo, 15,54g (89%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,43 – 1,41 (m, 9H).

Etapas 2: 5-(3-Clorofenil)-3,4-di-hidro-2H-pirrol.

[00486] Um frasco de fundo redondo de 500mL foi carregado com [4-(3-clorofenil)-4-oxobutil]carbamato de *terc*-butila (15,6 g, 52,3 mmols) e DCM (26 mL). À solução foi adicionada TFA (48,3 mL, 627,4 mmols). Após 1 hora, a reação foi vertida em água e a mistura foi extraída com DCM (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ saturado então salmoura; secos com MgSO₄, filtrada e concentrados em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO em coluna eluindo com hexano/EtOAc para gerar o composto do título como sólido branco, 4,93g (53%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 2,98 – 2,84 (m, 2H), 2,13 – 1,98 (m, 2H).

Etapas 3: rac-2-(3-Clorofenil)-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]pirrolidina.

[00487] A uma solução de 5-(3-clorofenil)-3,4-di-hidro-2H-pirrol (5,90 g, 32,8 mmols) em THF (100 mL) foi adicionado complexo

trifluoreto dietil éter de boro (4,5 mL, 36,1 mmols) a -78°C e a mistura foi agitada por 30 min. Um recipiente de reação separado foi carregado com THF (300 mL), resfriado até -78°C, 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (22,3 mL, 55,8 mmols) foi adicionado seguido por uma solução de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (10,8 g, 46,0 mmols) em THF (10 mL) e a mistura foi agitada por 5 min. À mistura foi adicionada uma solução preparada anteriormente via cânula a -78°C e a mistura foi deixada agitar a -40°C por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como óleo de espuma marrom, 7,09g (64%). LCMS (FA): *m/z* = 336,1 (M+H).

Etapas 4: rac-4-[2-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-il]tiofeno-2-carbaldeído.

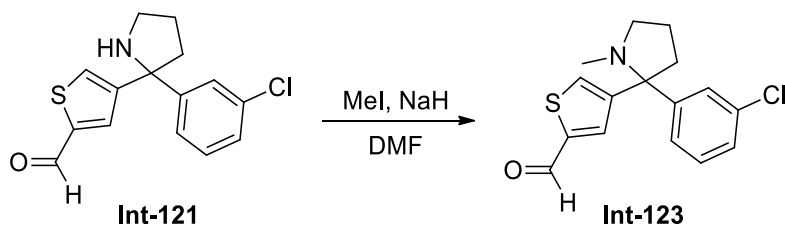
[00488] A uma solução de rac-2-(3-clorofenil)-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil] pirrolidina (7,09 g, 21,1 mmols) em acetona (100 mL) foi adicionada uma solução de 12 M de HCl em água (2 mL) e a reação foi deixada agitar em ta 6 h. A reação foi vertida em NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com DCM (x3). As porções orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como óleo laranja, 4,15g (67%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,81 (s, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 2,50 – 2,27 (m, 2H), 2,01 – 1,80 (m, 3H).

Etapas 5: 2-(3-Clorofenil)-2-(5-formil-3-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de rac-terc-butila.

[00489] Um frasco de fundo redondo de 100mL sob nitrogênio foi

carregado com rac-4-[2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]tiofeno-2-carbaldeído (4,15 g, 14,2 mmols), DCM (69,6 mL), N,N-dimetilaminopiridina (0,08 mg, 0,7 mmol) e Boc₂O (4,66 g, 21,3 mmols). Após 18 h em ta, a reação foi concentrada em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como espuma branca, 2,83g (51%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,93 – 9,85 (m, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,11 (m, 4H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 2,77 – 2,45 (m, 2H), 2,03 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,27 (m, 9H).

Exemplo 73: **rac-4-[2-(3-Clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]tiofeno-2-carbaldeído. Int-123**

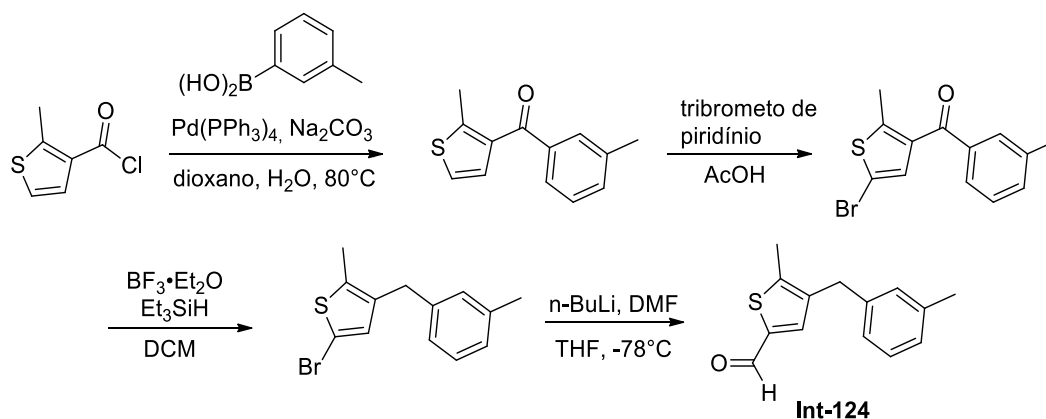


Etapas 1: **rac-4-[2-(3-Clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]tiofeno-2-carbaldeído.**

[00490] Um frasco de fundo redondo de 100mL seco em forno sob nitrogênio foi carregado com DMF (10 mL) e 60% NaH em óleo mineral (228 mg, 5,69 mmols) e a mistura foi resfriada a 0°C. À mistura foi adicionada uma solução de Int-121 (664 mg, 2,28 mmols) em DMF (5 mL) e a reação foi agitada por 30 min. À mistura foi adicionado MeI (0,43 mL, 6,83 mmols) e a reação foi agitada por uma hora em ta. A mistura de reação foi vertida sobre gelo e NaHCO₃ saturado foi adicionado à mistura. A mistura foi extraída com EtOAc (x3) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um óleo pálido,

133 mg (20%). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,88 – 9,80 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,63 – 2,45 (m, 2H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 2H).

Exemplo 74: 5-Metil-4-(3-metilbenzil)tiofeno-2-carbaldeído. Int-124



Etapa 1: (3-Metilfenil)(2-metil-3-tienil)metanona.

[00491] Um tubo de microondas foi carregado com ácido m-tolilborônico (231 mg, 1,70 mmol), Cs_2CO_3 (830 mg, 2,55 mmols) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58,9 mg, 0,05 mmol). Estes conteúdos foram suspensos com tolueno (5mL) seguido por adição de 2-metiltiofeno-3-carbonil cloreto (300 mg, 1,87 mmol) em ta. O recipiente de reação foi purgado com argônio e, então, vedado com tampa. A reação foi aquecida a 100°C com banho de óleo por 30 min. A reação foi resfriada até ta e transferida a um funil de separação. A mistura foi diluída com EtOAc (70mL) e a camada orgânica foi lavada com água (50mL) seguido por salmoura. A camada EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (3% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 220mg (60%) do composto do título como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2: (5-Bromo-2-metil-3-tienil)(3-metilfenil)metanona.

[00492] A uma solução de (3-metilfenil)(2-metil-3-tienil)metanona (410 mg, 1,90 mmol) em ácido acético (2,0 mL) foi adicionado piridínio tribrometo (1,52 g, 4,74 mmols) em ta e a reação foi aquecida a 50°C por duas hora. A reação foi resfriada em ta e vertida em água (100 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ saturado (100 mL) seguido por solução Na₂S₂O₃ e, então, salmoura. A camada EtOAc foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 529 mg (85%) do composto do título como um óleo pegajoso amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

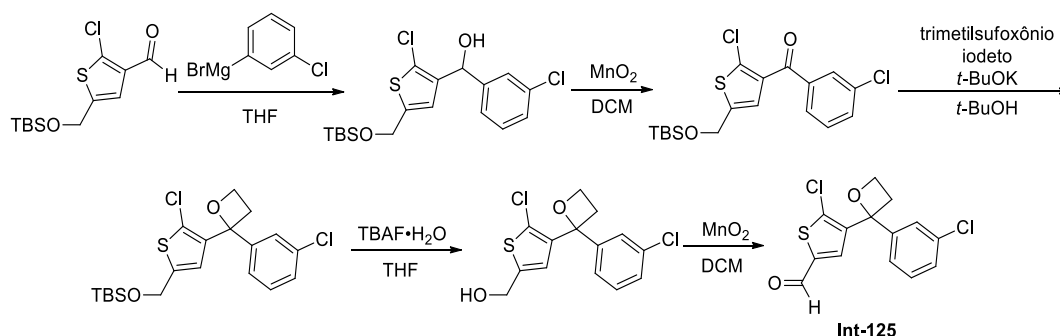
Etapas 3: 5-Bromo-2-metil-3-(3-metilbenzil)tiofeno.

[00493] (5-Bromo-2-metil-3-tienil)(3-metilfenil)metanona (520 mg, 1,60 mmol) em um frasco de fundo redondo de 100mL foi dissolvida em CH₃CN (5,0 mL) e DCM (5,0 mL) sob atmosfera de argônio e a mistura foi resfriada até 0°C. A esta solução foi adicionado trietilsilano (0,76 mL, 4,76 mmols) seguido por trifluoreto eterato de boro (0,60 mL, 4,76 mmols) e a reação foi agitada por 14 h a 0°C até temperatura ambiente. A reação foi extinta por lenta adição de solução aquosa K₂CO₃ (50mL) e extraída com EtOAc (50 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (100% hexano como eluente) para gerar 447 mg (90%) do composto do título como um óleo incolor, ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapas 4: 5-Metil-4-(3-metilbenzil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00494] 5-Bromo-2-metil-3-(3-metilbenzil)tiofeno (235 mg, 0,75 mmol) foi pesado em um frasco de fundo redondo de 100mL de 2 gargalos e o recipiente de reação foi purgado com argônio. O conteúdo foi dissolvido em THF (12,0 mL) e a solução foi resfriada a -78°C . À solução foi adicionada sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,69 mL, 1,71 mmol) a -78°C e a mistura foi agitada por 30 min. À mistura foi adicionado DMF (0,13 mL, 1,67 mmol) a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl saturado (50mL) e extraída com EtOAc (50 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 151 mg (87%) do composto do título como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Exemplo 75: **rac-5-Cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]tiofeno-2-carbaldeído. Int-125**



Etapa 1: rac-[5-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanol.

[00495] A uma solução de 5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-clorotiofeno-3-carbaldeído (1,00 g, 3,44 mmols) em THF (20,0 mL) e a solução foi resfriada a 0°C . À solução foi adicionada sob gotejamento 0,50 M de brometo de 3-clorofenilmagnésio em THF (8,25 mL, 4,13

mmols) e a reação foi agitada por 30 min em ta. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (100mL) e extraída com EtOAc (100 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,35g (97%) do composto do título como óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,43 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 2,57 – 1,90 (br s, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapla 2: [5-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil]-2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanona.

[00496] A uma solução de rac-[5-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanol (1,35 g, 3,35 mmols) em DCM (50,0 mL) foi adicionado MnO₂ (2,91 g, 33,5 mmols) em ta e a reação foi agitada por 21 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro residual foi enxaguada com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 742mg (55%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,79 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Etapla 3: rac-*tert*-Butil({5-cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}metóxi)dimetilsilano.

[00497] Um tubo de reação de microondas de 20mL foi carregado com Trimetilsufoxiônio iodeto (576 mg, 2,62) e t-BuOK (294 mg, 2,62 mmols) e, então, o tubo de reação foi purgado com argônio seguido por vedação com tampa. Para um recipiente de reação foi adicionado *t*-BuOH (3,0 mL) e a mistura foi agitada por 30 min a 50°C. À suspensão branca foi adicionada uma solução de [5-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-

2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanona (300 mg, 0,75 mmol) em t-BuOH (4,5 mL, 47,0 mmols) a 50°C e a mistura resultante foi agitada por 44 h. A reação foi extinta por adição de água (60 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (2% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 195 mg (61%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,50 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,69 – 4,63 (m, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 6H).

Etapla 4: rac-{5-Cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}metanol.

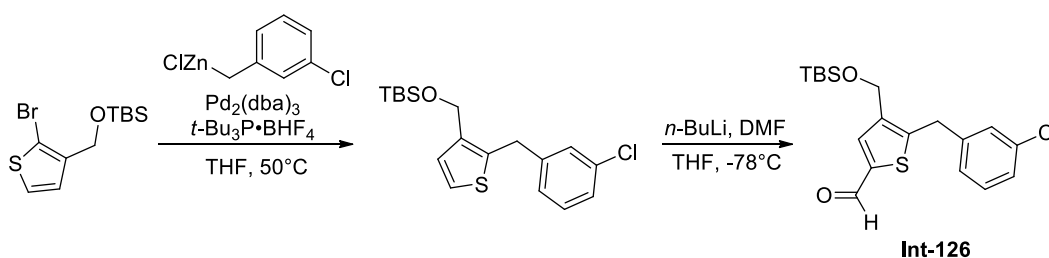
[00498] A uma solução de rac-*terc*-butil({5-cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}metóxi)dimetilsilano (290 mg, 0,68 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada uma solução de TBAF mono-hidrato (283 mg, 1,01 mmol) em THF (3,0 mL) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de água (50 mL) e extraída com EtOAc (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 207mg (97%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,54 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,76 – 4,65 (m, 4H), 3,53 (dt, *J* = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 3,12 (dt, *J* = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 1,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H).

Etapla 5: rac-5-Cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]tiofeno-2-carbaldeído.

[00499] A uma solução de rac-{5-cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-

tienil}metanol (205 mg, 0,65 mmol) em DCM (20,0 mL) foi adicionado MnO_2 (565 mg, 6,50 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 14 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro residual foi enxaguada com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 188 mg (92%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 4,70 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,44 (dt, $J = 11,4, 7,7$ Hz, 1H), 3,20 (dt, $J = 11,4, 7,6$ Hz, 1H).

Exemplo 76: 4-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-5-(3-clorobenzil) tiofeno-2-carbaldeído. Int-126



Etapla 1: *tert*-Butil{[2-(3-clorobenzil)-3-tienil]metóxi}dimetilsilano.

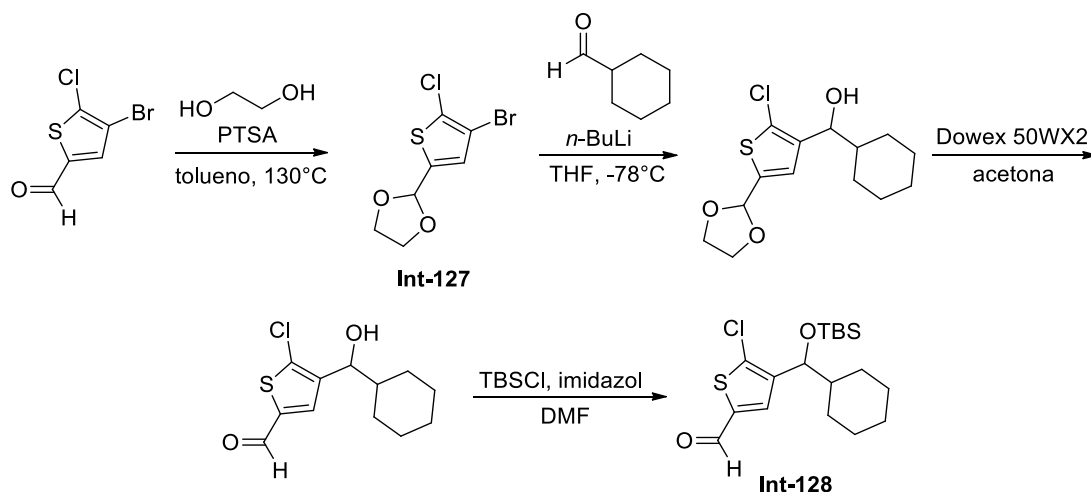
[00500] Um tubo de reação de microondas de 20mL foi carregado com [(2-bromo-3-tienil)metóxi](*tert*-butil)dimetilsilano (1,63 g, 5,30 mmols), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (194 mg, 0,21 mmol) e tri-*tert*-butilfosfônio tetrafluoroborato (123 mg, 0,42 mmol). Após adição de THF (11,2 mL), o recipiente de reação foi purgado com argônio seguido por vedação com uma tampa. Após a mistura ter sido agitada por 5 min em ta, 0,5 M de cloreto de 3-clorobenzilzinco em THF (12,2 mL, 6,10 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada em ta por 2 h e, então, a mistura resultante foi aquecida a 50°C por uma hora. A mistura foi resfriada até ta e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água (50mL) e salmoura. Após secagem em Na_2SO_4 , a mistura foi filtrada por um funil de vidro sinterizado e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10 % EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,4g (76%) do

composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,17 – 7,10 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: 4-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-5-(3-clorobenzil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00501] A uma solução de *tert*-butil[2-(3-clorobenzil)-3-tienil]metóxi]dimetilsilano (1,40 g, 3,97 mmols) em THF (30,0 mL) foi adicionado sob gotejamento 2,5 M *n*-BuLi em hexano (2,1 mL, 5,16 mmols) a -78°C e a mistura foi agitada por 3 min. À mistura foi adicionado DMF (0,49 mL, 6,34 mmols) a -78°C e a reação foi deixada agitar por 10 min e, então, aquecida até ta por 10 min. À mistura de reação foi adicionado NH_4Cl saturado e extraído com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (15 % EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,75g (50%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Exemplo 77: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano Int-127 e *rac*-4-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)(ciclo-hexil)metil]-5-clorotiofeno-2-carbaldeído Int-128



Etapa 1: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano.

[00502] A uma solução de 4-bromo-5-clorotiofeno-2-carbaldeído (4,1 g, 18 mmols) em tolueno (60 mL) foi adicionado 1,2-etanodiol (5,07 mL, 90,9 mmols) e ácido p-toluenossulfônico mono-hidrato (0,17 g, 0,91 mmol) e, então, a mistura foi aquecida até refluxo com um aparelho de Dean-Stark por 3 h. Após resfriamento até ta, a mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (100 mL) e água (50 mL). A mistura resultante foi extraída com hexano (150 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como sólido incolor (rendimento = 4,75 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H).

Etapas 2: rac-[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](ciclohexil)metanol.

[00503] 2-(4-bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano (1,09 g, 4,04 mmols) foi colocado em um frasco de fundo redondo de 50mL de 2 gargalos sob uma atmosfera de argônio. THF (6,50 mL) foi adicionado e a reação foi resfriada a -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,80 mL, 4,50 mmols) foi adicionado sob gotejamento e a solução foi agitada por 30 min. Concorrentemente, tricloreto de cério (1,00 g, 4,06 mmols) foi colocado em um frasco de fundo redondo de dois gargalos sob uma atmosfera de argônio. THF (10,0 mL) foi adicionado e a suspensão foi resfriada a -78°C. Espécies 2-(4-bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano litiadas foram adicionadas sob gotejamento rapidamente à solução acima e a solução foi agitada por uma hora a -78°C. Ciclohexanocarboxaldeído (0,60 mL, 4,80 mmols) em THF (2,0 mL) foi adicionado sob gotejamento à solução a -78°C. A reação foi agitada por 30 min a -78°C. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado e a mistura foi extraída com EtOAc. Uma emulsão se formou e foi filtrada

por uma almofada de Celite. As camadas de filtrado foram separadas e a orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (10% -30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar um óleo laranja (rendimento = 622 mg). LCMS (FA): $m/z = 303,1$ ($M+1$)

Etapa 3: rac-5-Cloro-4-[ciclo-hexil(hidróxi)metil]tiofeno-2-carbaldeído.

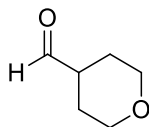
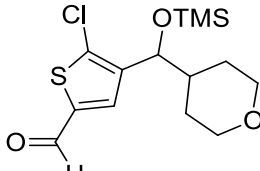
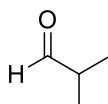
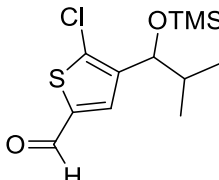
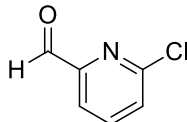
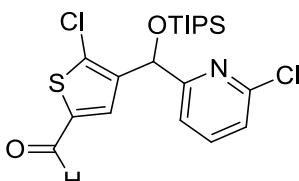
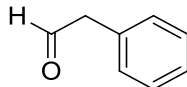
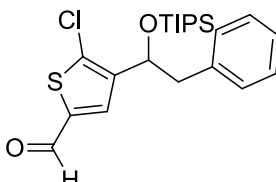
[00504] Dowex 50WX2-200 (H) (1 g) foi adicionado a uma solução de rac-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](ciclo-hexil)metanol (0,62 g, 2,04 mmols) em acetona (40 mL) em ta. A reação foi deixada agitar em ta por 17 h. A reação foi filtrada para remover resina sólida e o filtrado foi concentrado. O material bruto foi purificado em sílica-gel ISCO (100% hexanos então 20% EtOAc/hexanos como eluente) para gerar o composto do título como óleo amarelo (rendimento = 338 mg). LCMS (FA): $m/z = 259,1$ ($M+1$)

Etapa 4: rac-4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi](ciclo-hexil)metil]-5-clorotiofeno-2-carbaldeído.

[00505] rac-5-Cloro-4-[ciclo-hexil(hidróxi)metil]tiofeno-2-carbaldeído (338 mg, 1,31 mmol), 1H-imidazol (267 mg, 3,92 mmols), N,N-dimetilaminopiridina (16,0 mg, 0,13 mmol) e DMF (10,0 mL) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 100 mL sob uma atmosfera de argônio. A solução foi resfriada a 0°C. TBSCI (225 mg, 1,49 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida até ta. Após 5 h, 1H-imidazol (88,9 mg, 1,31 mmol) e TBSCI (98,4 mg, 0,65 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado, diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa 10% de LiCl (x3), salmoura (x1), secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna

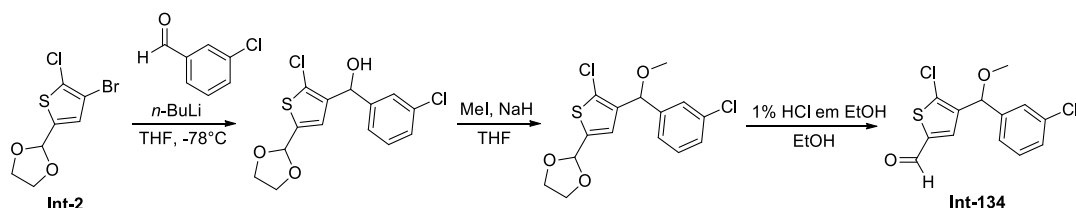
(10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar óleo incolor (rendimento = 386 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,98 – 1,57 (m, 4H), 1,44 – 0,88 (m, 7H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

[00506] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas poderiam ser empregadas nas etapas de reação descritas. Etapa 4; Condição A: TMSCl/imidazol/DCM, B: TIPSCl/NaH/THF, C: TBSCl/imidazol/DMF.

Etapa aldeído	2	Condição da Etapa 4	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	A	 Int-129	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 3,40 – 3,23 (m, 2H), 1,79 (dtq, J = 15,3, 7,5, 3,7 Hz, 2H), 1,49 – 1,33 (m, 2H), 1,25 – 1,16 (m, 1H), 0,03 (s, 9H), ^1H RMN	
	A	 Int-130	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (dq, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,02 (s, 9H), ^1H RMN	
	B	 Int-131	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,73 (s, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 1,20 – 1,08 (m, 3H), 1,02 – 0,96 (m, 18H), ^1H RMN	
	B	 Int-132	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 5,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,2, 5,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 1,00 – 0,81 (m, 21H), ^1H RMN	

Etapa aldeído	2	Condição da Etapa 4	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	C		Int-133	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 3,8, 1,1 Hz, 1H), 6,01 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,11 – 0,00 (m, 6H), ¹ H RMN

Exemplo 78: **rac-5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metóxi)metil]tiofeno-2-carbaldeído Int-134**



Etapa 1: **rac-2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil[(3-clorofenil)metanol.**

[00507] Um frasco de fundo redondo de 100 mL de 2 gargalos foi carregado com THF (20 mL) então o frasco foi purgado com argônio e foi resfriado a -78°C. Ao THF, 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,86 mL, 4,64 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa e a mistura foi agitada por 10 min a -78°C. (1,0 g, 3,7 mmols) foi adicionado sob gotejamento a -78°C. A solução foi agitada por 30 min a -78°C. 3-Clorobenzaldeído (422 uL, 3,71 mmols) foi adicionado à solução de uma vez a -78°C e agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 494 mg (40%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,16 – 7,02 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,93 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 2H).

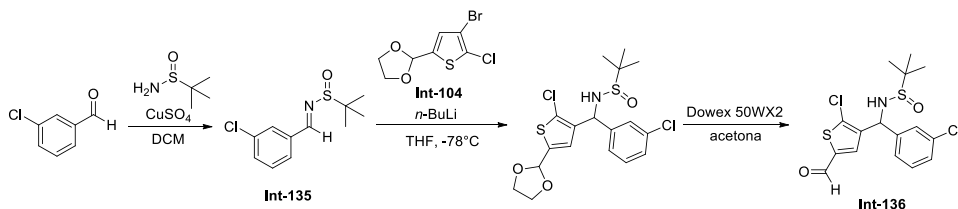
Etapa 2: **rac-2-{5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}-1,3-dioxolano.**

[00508] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com rac-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil] (3-clorofenil)metanol (490 mg, 1,48 mmol). À mistura THF (14,5 mL) e 60% NaH em óleo mineral (213 mg, 4,44 mmols) foram adicionados em ta e a mistura de reação foi purgada com argônio seguido pela adição de MeI (276 uL, 4,44 mmols) e aquecida a 50°C por duas hora. A solução foi extinta com solução de NH₄Cl saturado e foi extraída com DCM (30 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 35% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 404 mg (79%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,21 – 7,04 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

Etapas 3: rac-5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metóxi)metil]tiofeno-2-carbaldeído.

[00509] rac-2-{5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}-1,3-dioxolano (1,0 g, 2,9 mmols) foi dissolvida em 1% HCl (20 mL) em EtOH. A mistura de reação foi agitada em ta por duas hora. A mistura de reação foi diluída com água, extraída com DCM (20 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,8 g (90%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,61 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 3,26 (s, 3H).

Exemplo 79: N-[(E)-(3-Clorofenil)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida Int-135 e rac-N-[(2-Cloro-5-formil-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. Int-136



Etapla 1: *N*-[(*E*)-(3-Clorofenil)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00510] Sulfato de cobre (II) (2,9 g, 18,0 mmols) e 3-clorobenzaldeído (1,3 g, 9,1 mmols) foram adicionados a uma solução de 2-metil-2-propanossulfinamida (1,0 g, 8,2 mmols) em DCM (16 mL) em ta. A suspensão resultante foi deixada agitar por 15 h. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro foi lavada com DCM. O filtrado foi concentrado e a mistura bruta foi purificada em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 1,32 g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,54 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H). LCMS (FA): *m/z* = 244,3 (M+H).

Etapla 2: *rac-N*-{[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](3-clorofenil)metil}-2-metilpropano-2-sulfinamida.

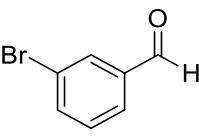
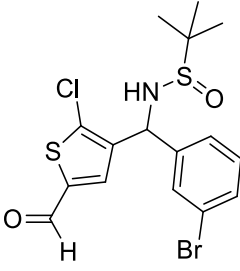
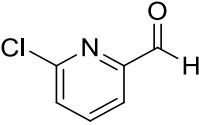
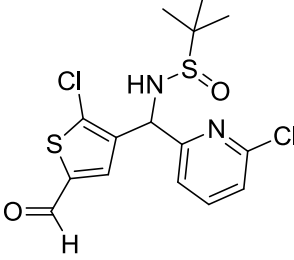
[00511] Uma solução de 2-(4-bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano (900 mg, 3,30 mmols) em THF (30 mL) foi resfriada até -78°C e 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,66 mL, 4,15 mmols) foi adicionado sob gotejamento. Imediatamente após uma solução de *N*-[(*E*)-(3-clorofenil)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,97 g, 3,97 mmols) em THF (4 mL) ser adicionada rapidamente para a mistura de reação. A solução resultante foi deixada agitar por 15 min naquela temperatura. Após aquecimento até ~ 0°C, a reação foi extinta por adição de água. A mistura foi extraída com EtOAc (3x) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 1,2 g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,41 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m,

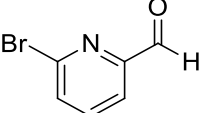
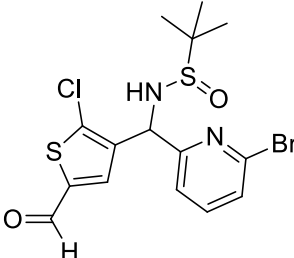
2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 9H).

Etapas 3: rac-N-[(2-Cloro-5-formil-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

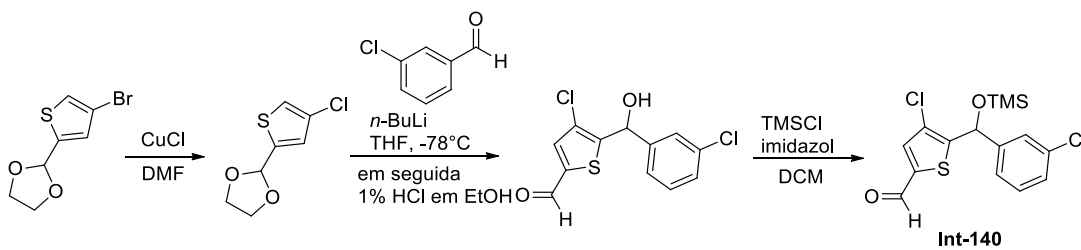
[00512] Dowex 50WX2-200 (H) (1 g) foi adicionado a uma solução de N-[[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,90 g, 2,10 mmols) em acetona (20 mL) em ta. A reação foi deixada agitar por uma hora. A reação foi filtrada para remover resina sólida e o material bruto foi purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 750 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 5,78 (dd, *J* = 15,0, 3,1 Hz, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

[00513] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de um modo semelhante ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida listados:

Material de partida	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	 Int-137	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 436,1 (M+H).
	 Int-138	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,73 (s, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), ¹ H RMN

Material de partida	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	 Int-139	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,82 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,40 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H), ¹ H RMN

Exemplo 80: **rac-4-Cloro-5-[(3-clorofenil)[(trimetilsilil)óxi]metil]tiofeno-2-carbaldeído Int-140**



Etapa 1: 2-(4-Cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano.

[00514] 2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (2,81 g, 12,0 mmols) foi dissolvido em DMF (3,0 mL) em um tubo de microondas e, então, CuCl (1,66 g, 16,7 mmols) foi adicionado a esta solução. A reação foi aquecida a 180°C com agitação por 90 min. O sólido foi filtrado e o sólido residual foi lavado com DCM. O filtrado foi vertido em 50ml de água e a mistura foi extraída com DCM (40 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,40g (61%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,12 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 4,07 – 4,00 (m, 2H).

Etapa 2: rac-4-Cloro-5-[(3-clorofenil)(hidróxi)metil]tiofeno-2-carbaldeído.

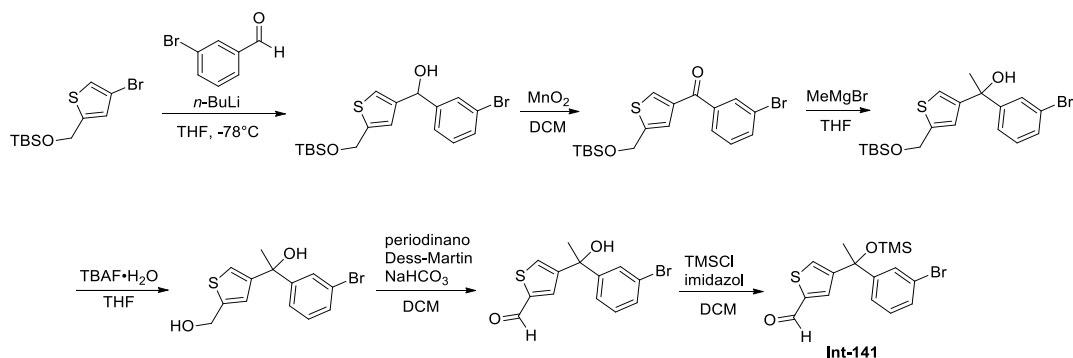
[00515] 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,44 mL, 3,59 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa em THF (40 mL) e, então,

resfriado até abaixo de -78°C . 2-(4-Cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano (489 mg, 2,57 mmols) foi adicionado a esta solução a -78°C , então 3-clorobenzaldeído (433 mg, 3,08 mmols) foi adicionado à solução de uma vez a -78°C . A reação foi agitada a -78°C por 15 min. A solução foi vertida em 60ml de solução de NH_4Cl saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (50 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e os resíduos foram dissolvidos em 30ml de 1% HCl em MeOH com 5ml de água. A mistura foi agitada em ta por 30 min. A mistura de reação foi vertida em 30 ml solução de NaHCO_3 saturado e extraída com DCM (30 ml x3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por coluna ISCO (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 402 mg (55%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,75 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 3,81 – 3,23 (br s, 1H).

Etapas 3: rac-4-Cloro-5-[(3-clorofenil)[(trimetilsilil)óxi]metil]tiofeno-2-carbaldeído.

[00516] A uma solução de rac-4-cloro-5-[(3-clorofenil)(hidróxi)metil]tiofeno-2-carbaldeído (0,42 g, 1,47 mmol) em DCM (25,0 mL) foi adicionado TMSCl (0,24 mL, 1,91 mmol) seguido por 1H-imidazol (0,20 g, 2,94 mmols) e a reação foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi vertida em NH_4Cl aquoso saturado (50 mL) em ta e a mistura foi extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas usando MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 296 mg (56%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), -0,01 (s, 9H).

Exemplo 81: **rac-4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}tiofeno-**

2-carbaldeído. Int-141**Etapa 1: rac-(3-Bromofenil)[5-({[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]metanol.**

[00517] Viradas de magnésio (370 mg, 15,2 mmols) foram pesadas em um frasco de fundo redondo de 100mL e o recipiente de reação foi purgado com argônio seguido por adição de THF (8,0 mL). Um frasco de fundo redondo separado foi carregado com [((4-bromotiofen-2-il)metóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (1,17 g, 3,81 mmols) e o substrato foi dissolvido em THF (8,0 mL). Uma alíquota desta solução (0,1mL) foi adicionada na suspensão de magnésio e a mistura foi aquecida com uma pistola de calor. O restante da solução foi adicionado sob gotejamento na suspensão de magnésio e a mistura foi agitada por duas hora. Esta mistura resultante foi resfriada até 0°C com banho de gelo. À solução de reagente de Grignard foi adicionada sob gotejamento uma solução de 3-bromobenzaldeído (704 mg, 3,81 mmols) em THF (40,0 mL) a 0°C e a mistura foi agitada por 30 min em ta. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (50mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,28 g (82%) do composto do título como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),

7,08 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,18 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 2: (3-Bromofenil)[5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]metanona.

[00518] A uma solução de rac-(3-bromofenil)[5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]metanol (934 mg, 2,26 mmols) em DCM (20,0 mL) foi adicionado MnO_2 (1,96 g, 22,6 mmols). A mistura foi agitada por 19 h em ta. A reação foi, então, filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi lavado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo para obter 881 mg (95%) do composto do título como sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 4,92 – 4,86 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Etapa 3: rac-1-(3-Bromofenil)-1-[5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]etanol.

[00519] Um frasco de fundo redondo foi carregado com 3-bromofenil)[5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]metanona (125 mg, 0,30 mmol) e o conteúdo foi dissolvido em THF (2,8 mL). A solução foi resfriada até 0°C e 3,0 M de brometo de metilmagnésio em Et_2O (0,20 mL, 0,61 mmol) foi adicionado sob gotejamento durante 10 min. A reação foi, então, agitada a 0°C por uma hora. À mistura foi adicionado 3,0 M de brometo de metilmagnésio em Et_2O (1,5 mL, 4,58 mmols) e a mistura resultante foi agitada por uma hora. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. Nenhuma outra purificação foi realizada (100% rendimento assumido). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J =$

1,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,81 – 4,77 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 4: rac-1-(3-Bromofenil)-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]etanol.

[00520] A uma solução de rac-1-(3-bromofenil)-1-[5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]etanol (0,92 g, 2,14 mmols) em THF (30,0 mL) foi adicionado TBAF hidrato (1,20 g, 4,28 mmols) foi, então, adicionado e a reação foi agitada em ta por 3 h. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 676 mg (100%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,87 – 1,67 (br s, 2H).

Etapa 5: rac-4-[1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]tiofeno-2-carbaldeído.

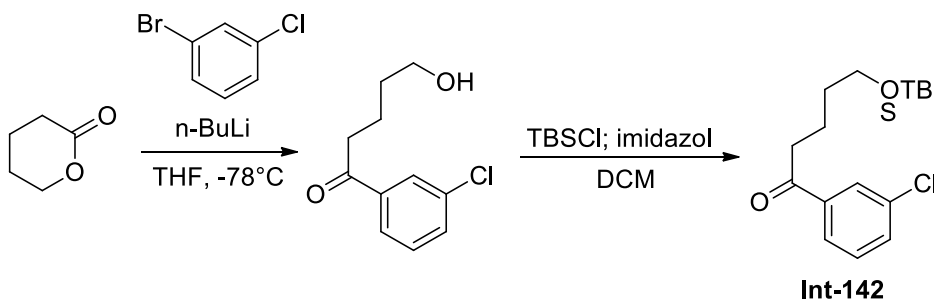
[00521] Um frasco de fundo redondo foi carregado com rac-1-(3-bromofenil)-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]etanol (676 mg, 2,16 mmols) e o conteúdo foi dissolvido em DCM (20,0 mL). À solução foi adicionado NaHCO₃ (544 mg, 6,48 mmols) seguido por periodinano Dess-Martin (1,10 g, 2,59 mmols) e a reação foi agitada em ta por uma hora. A reação foi, então, extinta pela adição de Na₂S₂O₃ saturado, extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 396 mg (59%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 313,1 (M+1).

Etapa 6: rac-4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil]óxi]etil}tiofeno-2-

carbaldeído.

[00522] A uma solução de rac-4-[1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]tiofeno-2-carbaldeído (396 mg, 1,27 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionado 1H-imidazol (260 mg, 3,82 mmols) seguido por TMSCl (0,24 mL, 1,91 mmol) em ta e a reação foi, então, agitada por 3 h. A mistura de reação foi vertida em NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL) em ta e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 334 mg (68%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 0,03 (s, 9H).

Exemplo 82: 5-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi]-1-(3-clorofenil)pentan-1-ona. Int-142

**Etapas 1: 1-(3-Clorofenil)-5-hidroxipentan-1-ona.**

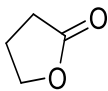
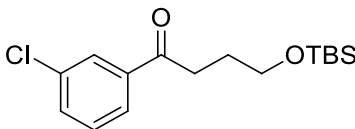
[00523] Um frasco de fundo redondo de 100mL e 2 gargalos foi carregado com 3-clorobromobenzeno (3 mL, 20 mmols) então o frasco foi purgado com argônio. O conteúdo foi dissolvido em THF (50 mL) e a solução foi resfriada a -78°C. À solução foi adicionada sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (12,3 mL, 30,7 mmols) a -78°C e a mistura foi agitada por 30 min na mesma temperatura. À mistura foi adicionada sob gotejamento uma solução de δ-valerolactona (2,37 mL, 25,5 mmols) em THF (2,0 mL) a -78°C e a

reação foi agitada por 15 min seguido por agitação em ta por 30 min. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl saturado (15 mL) e extraída com EtOAc (50 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 5,0 g (90%) do composto do título como óleo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,67 – 1,62 (m, 2H).

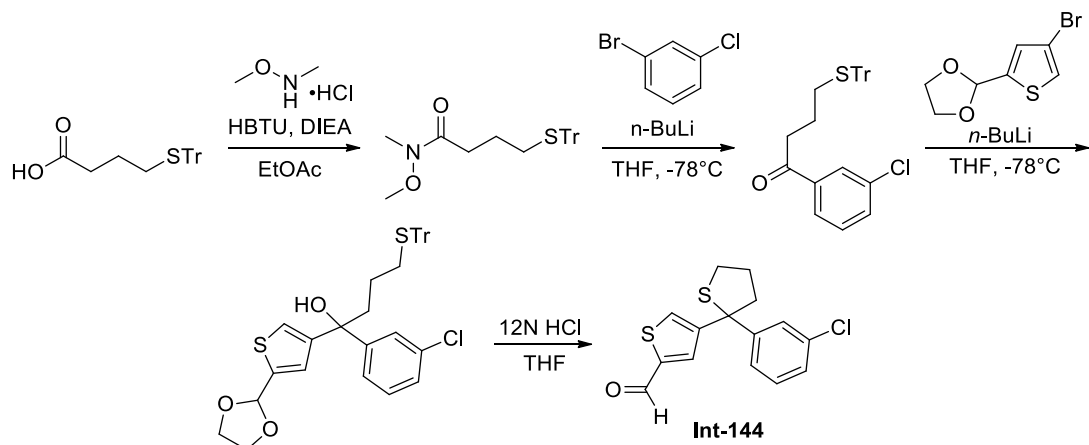
Etapa 2: 5-*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}-1-(3-clorofenil)pentan-1-ona.

[00524] Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com 1-(3-clorofenil)-5-hidroxipentan-1-ona (5,0 g, 22 mmols), então o frasco foi purgado com argônio. O conteúdo foi dissolvido em DCM (100 mL), então 1H-imidazol (2,45 g, 36,0 mmols) foi adicionado seguido pela adição de TBSCl (4,70 g, 31,2 mmols) em ta por uma hora. A reação foi extinta por adição de água (15 mL) e extraída com DCM (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 7,0 g (90%) do composto do título como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

[00525] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir do material de partida listado:

Material de partida	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
	 Int-143	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 7,93 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H), ^1H RMN

Exemplo 83: **rac-2-(3-Clorofenil)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bitiofeno-5'-carbaldeído. Int-144**



Etapa 1: N-Metóxi-N-metil-4-(tritisulfanil)butanamida.

[00526] A uma solução de ácido 4-(tritisulfanil)butanoico (5,91 g, 16,3 mmols) e N,O-dimetilhidroxilamina cloridrato (2,06 g, 21,1 mmols) em DMF (96,4 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (11,4 mL, 65,2 mmols) e O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato (6,76 g, 17,8 mmols). A reação foi agitada em ta durante a noite. A reação foi particionada entre 50ml de água/50mL salmoura e 250 mL de EtOAc. A camada orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ saturado (3x110mL), salmoura (100mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para gerar 7,43 g do composto do título como óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 5H), 7,36 – 7,18 (m, 10H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (s, 3H),

2,40 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,74 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H); LCMS (FA): $m/z=428,1$ (M+H+Na)

Etapla 2: 1-(3-Clorofenil)-4-(tritilsulfanil)butan-1-ona.

[00527] A uma solução de N-metóxi-N-metil-4-(tritilsulfanil)butanamida (6,93 g, 13,9 mmols) em THF (36,2 mL) a 0°C sob argônio foi adicionado 0,5 M de brometo de 3-clorofenilmagnésio em THF (33,4 mL, 16,7 mmols). A mistura resultante de reação foi agitada a 0°C por 15 min. Então o banho frio foi removido e a reação foi agitada em ta por 60 min. A reação foi extinta com adição de NH₄Cl saturado. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 6% EtOAc em hexano como eluente) para gerar 5,03 g (80%) do composto do título como sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,85 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 7H), 7,30 – 7,23 (m, 10H, sobreposições com CDCl₃), 7,23 – 7,17 (m, 3H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,80 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H); LCMS (FA): $m/z=479,1$ (M+1+Na)

Etapla 3: rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-(tritilsulfanil)butan-1-ol.

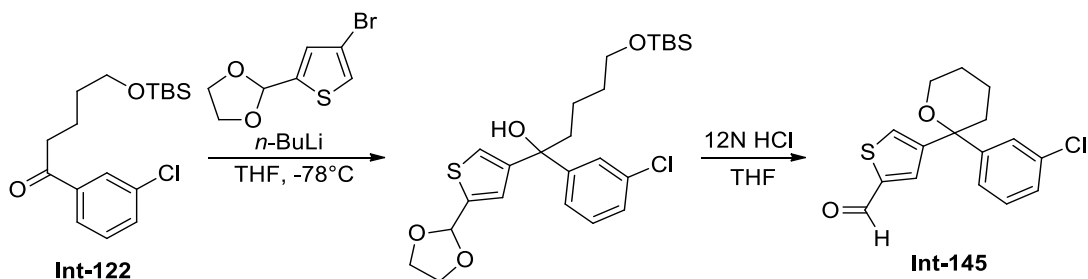
[00528] Um frasco de 500mL e 3 gargalos seco em forno equipado com septo, barra de agitação e torneira de passagem de 3 vias stop com balão de argônio foi purgado com argônio. THF (55,6 mL) foi adicionado ao frasco e resfriado a -78°C com banho de gelo seco/acetona. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (5,34 mL, 13,3 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada 3 min. À mistura foi adicionado por rápida corrente constante uma solução de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (3,14 g, 13,3 mmols) em THF (22,5 mL) e agitada por 3 min a -78°C. À mistura laranja foi adicionada sob gotejamento uma solução

de 1-(3-clorofenil)-4-(tritisulfanil)butan-1-ona (5,08 g, 11,1 mmols) em THF (15,0 mL) a -78°C e a solução resultante laranja foi agitada por 10 min. A reação foi extinta por adição de água (30mL) e extraída com EtOAc (100 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O óleo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 4,01 g do composto do título como espuma amarela (15% outro isômero presente, em geral 50% rendimento). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,41 – 7,33 (m, 6H), 7,29 – 7,22 (m, 13H, sobreposições com CDCl₃), 7,22 – 7,16 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 2H), 2,11 – 2,05 (m, 2H), 1,48 – 1,35 (m, 1H), 1,20 (m, 1H).

Etapas 4: **rac-2-(3-Clorofenil)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bitiofeno-5'-carbaldeído.**

[00529] Ao rac-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-(tritisulfanil)butan-1-ol (4,01 g, 6,54 mmols) foi adicionado lentamente TFA (9,57 mL, 124 mmols) e a solução resultante laranja-vermelha foi agitada em ta por 30 min. A reação foi extinta com 50 mL de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ saturado (2x50mL). A fase aquosa foi lavada de volta com EtOAc (50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O óleo vermelho bruto granular foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0 - 15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,61 g (73%) do composto do título como um óleo laranja. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 2H). LCMS (FA): *m/z*=309,0 (M+H).

Exemplo 84: **rac-4-[2-(3-Clorofenil)hidro-2H-piran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído. Int-145**



Etapla 1: rac-5-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi]-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]pentan-1-ol.

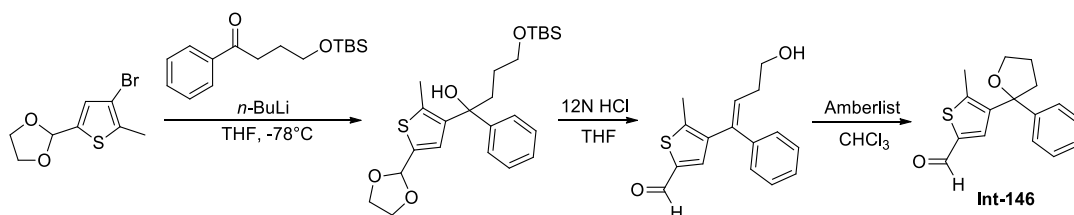
[00530] Um frasco de fundo redondo de 250mL e 2 gargalos foi carregado com THF (125 mL) então o frasco foi purgado com argônio e foi resfriado a -78°C . Ao THF, 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (4,68 mL, 11,7 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa e a mistura foi agitada por 10 min a -78°C . 2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (2,38 g, 10,1 mmols) foi adicionado sob gotejamento a -78°C . A solução foi agitada por 30 min a -78°C . Int-142 (2,55 g, 7,80 mmols) foi adicionado à solução de uma vez a -78°C e agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl saturado (50 mL) e extraída com EtOAc (75 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 3,1g (82%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,44 (s, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 3H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Etapla 2: rac-4-[2-(3-Clorofenil)hidro-2H-piran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído.

[00531] A uma solução de rac-5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]pentan-1-ol (533 mg, 1,10

mmol) em THF (4,0 mL) foi adicionado 12 M de HCl (12,0 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 68°C. Após 2 h, a mistura de reação foi deixada até ta e vertida em uma solução de Na₂CO₄ (9,75 g) em 100mL de água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (15 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 233 mg (69%) do composto do título como um óleo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 3,80 – 3,63 (m, 2H), 2,24 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,59 (m, 2H).

Exemplo 85: **rac-5-Metil-4-(2-fenilhidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldeído. Int-146**



Etapa 1: rac-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi]-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol.

[00532] A um frasco de fundo redondo foi adicionado THF (12,0 mL) e 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,87 mL, 4,67 mmols). A solução foi resfriada a -78°C e 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (1,07 g, 4,31 mmols) em THF (5,0 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 minuto. 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-1-fenilbutan-1-ona (1,00 g, 3,59 mmols) em THF (5,0 mL) foi, então, adicionado rapidamente via seringa e a mistura foi agitada a -78°C por uma hora. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em

hexanos como eluente) para gerar 1,27 g (79%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

Etapla 2: rac-4-[(1Z)-4-Hidróxi-1-fenilbut-1-en-1-il]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

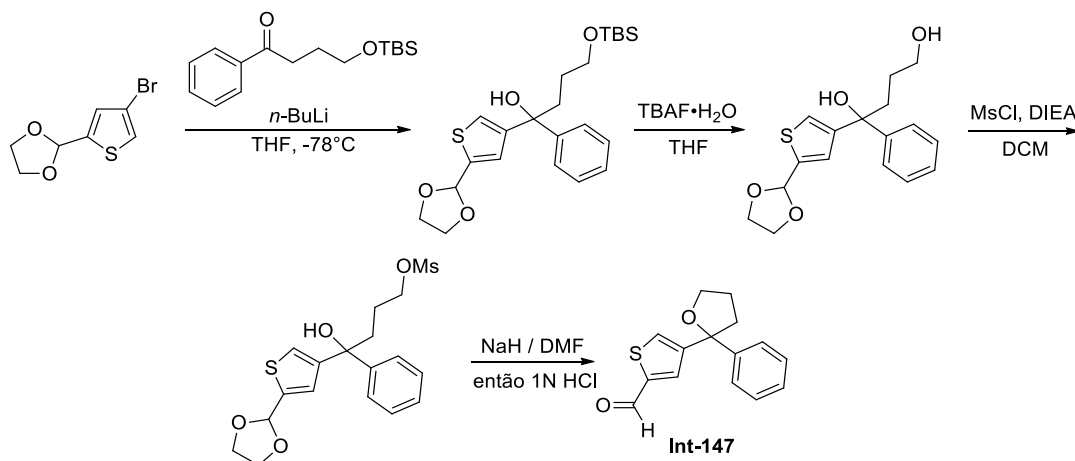
[00533] A um frasco de fundo redondo foi adicionado rac-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol (1,27 g, 2,84 mmols) em THF (5,0 mL). 12 M de HCl em água (2,0 mL, 24 mmols) foi adicionado e a solução foi aquecida até refluxo por uma hora. A reação foi, então, resfriada até ta e extinta com NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Nenhuma purificação foi feita para gerar composto do título bruto. LCMS (FA): *m/z* = 273,3 (M+H)

Etapla 3: rac-5-Metil-4-(2-fenilhidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldeído.

[00534] rac-4-[(1Z)-4-Hidróxi-1-fenilbut-1-en-1-il]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído (773 mg, 2,84 mmols) foi dissolvida em clorofórmio (20,0 mL) e resina de troca iônica Amberlyst 15 (2 g) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 50°C por 7 h. A reação foi, então, filtrada para remover resina, enxaguada com DCM e concentrada até secura. A reação foi interrompida antes de consumo completo de material de partida para evitar decomposição do produto. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 261 mg (34%, durante 2 etapas) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 2,61 – 2,44 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06 – 1,94

(m, 2H).

Exemplo 86: **rac-4-(2-Fenilhidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldeído.**
Int-147



Etapa 1: rac-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi]-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol.

[00535] A um frasco de fundo redondo foi adicionado THF (20,0 mL) e 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (3,57 mL, 8,92 mmols). A mistura foi resfriada a -78°C e 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,94 g, 8,23 mmols) em THF (10,0 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 min. 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-1-fenilbutan-1-ona (1,91 g, 6,86 mmols) em THF (10,0 mL) foi, então, adicionado rapidamente via seringa e a mistura foi agitada a -78°C por uma hora. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 2,57 g (86%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 2H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapla 2: rac-1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutano-1,4-diol.

[00536] rac-4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol (2,56 g, 5,89 mmols) em THF (50,0 mL) foi adicionado TBAF hidrato (1,98 g, 7,07 mmols) em ta e a reação foi agitada durante a noite. Para a reação foi adicionada água e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,68 g (89%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,66 – 1,49 (m, 2H).

Etapla 3: metanossulfonato de rac-4-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidróxi-4-fenilbutila.

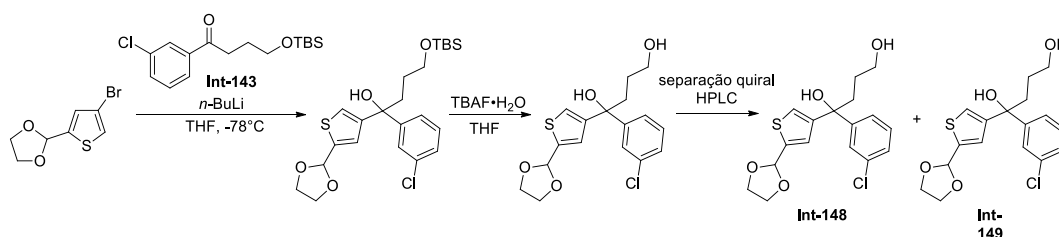
[00537] A uma solução de rac-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutano-1,4-diol (0,69 g, 2,14 mmols) em DCM (20 mL) resfriada até 0°C foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,56 mL, 3,21 mmols) seguido por cloreto de metanossulfonila (182 uL, 2,36 mmols) e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de água e extraída com DCM (3X). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Nenhuma outra purificação foi feita para gerar composto do título bruto. LCMS (FA): *m/z* = 399,2 (M+H)

Etapla 4: rac-4-(2-Fenilhidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldeído.

[00538] A uma solução de metanossulfonato de rac-4-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidróxi-4-fenilbutila (853 mg, 2,14 mmols) em THF (15,0 mL) e DMF (5,0 mL) foi adicionado 60% NaH em óleo mineral (128 mg, 3,21 mmols) e a reação foi agitada por duas hora. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc (3x). As

camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi, então, dissolvido em acetona (15,0 mL) e à solução foi adicionada água (7,0 mL) seguida por 1,0 M de HCl (0,6 mL, 0,6 mmol) em ta. A solução resultante foi, então, agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 414 mg (75%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 2,56 – 2,49 (m, 2H), 2,09 – 1,94 (m, 2H).

Exemplo 87: **(1S)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol** ou **1R)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol** (Pico 1) Int-148 e **(1S)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol** ou **(1R)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol** (Pico 2) Int-149



Etapa 1: rac-4-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butan-1-ol.

[00539] THF (20,0 mL) foi adicionado em um frasco de 250mL e 2 gargalos sob atmosfera de argônio e resfriado a -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,92 mL, 4,79 mmols) foi adicionado no THF. À mistura foi adicionada, rapidamente, sob gotejamento uma solução de 2-(4-bromotien-2-yl)-1,3-dioxolano (1,13 g, 4,79 mmols) em THF (8,0 mL) e a mistura foi agitada por 3 min a -78°C. À mistura foi adicionada

sob gotejamento uma solução de Int-143 (1,25 g, 3,99 mmols) em THF (5 mL, 60 mmols) a -78°C e a reação foi agitada por 10 min. A reação foi extinta por adição de água (100 mL) e extraída com EtOAc (100 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,44 g do composto do título (71%) óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,52 (tt, *J* = 10,0, 5,1 Hz, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 1,53 – 1,38 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), -0,02 (s, 3H), -0,03 (s, 3H).

Etapas 2: rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol.

[00540] A uma solução de rac-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butan-1-ol (1,43 g, 2,80 mmols) em THF (40,0 mL) foi adicionado TBAF mono-hidrato (941 mg, 3,37 mmols) em ta e a reação foi agitada por 15 min. A reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada água e, então, a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 935mg (89%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,41 – 3,30 (m, 2H), 2,14 (tq, *J* = 13,9, 6,9, 5,4 Hz, 2H), 1,48 – 1,35 (m, 1H), 1,28 – 1,14 (m, 1H).

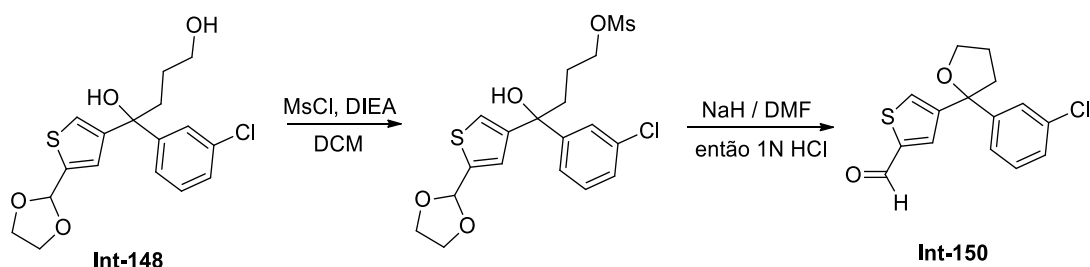
Etapas 3: (1S)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol e (1R)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol.

[00541] rac-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol foi separado nos enantiômeros por HPLC quiral (coluna quiral IB 4,6X50 mm, 70/10/20/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA 1,3 mL/min) para gerar Pico 1: 381 mg (41%) >98%ee e Pico 2: 398 mg (43%) >98%ee.

[00542] Pico 1: (1S)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol ou (1R)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,14 (tq, *J* = 13,8, 6,8, 5,4 Hz, 2H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 1,29 – 1,16 (m, 1H).

[00543] Pico 2: (1S)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol ou (1R)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,14 (tq, *J* = 13,7, 6,8, 5,3 Hz, 2H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H).

Exemplo 88: 4-[(2S)-2-(3-Clorofenil)hidrofuran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído ou 4-[(2R)-2-(3-Clorofenil)hidrofuran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído. Int-150



Etapas 1: metanossulfonato de (4*S*)-4-(3-Clorofenil)-4-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidroxiutila ou metanossulfonato de (4*R*)-4-(3-Clorofenil)-4-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidroxiutila (Pico 1).

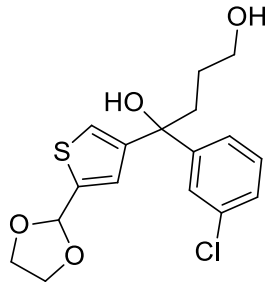
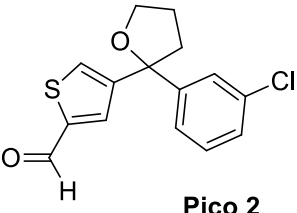
[00544] A uma solução de (1*S* ou 1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol (Int-148, 375 mg, 1,06 mmol) (Pico 1) em DCM (10,0 mL) foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,28 mL, 1,59 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,09 mL, 1,16 mmol) em ta e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de água (50 mL) e extraída com DCM (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (24g, eluindo com 5% EtOAc em DCM por 3min então gradiente a 20% EtOAc em DCM durante 15 min, 40mL/min fluxo) para gerar 372mg (81%) do composto do título como um óleo incolor. LCMS (AA): *m/z* = 433,0 (M+H).

Etapas 2: 4-[(2*S*)-2-(3-Clorofenil)hidrofuran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído ou 4-[(2*R*)-2-(3-Clorofenil)hidrofuran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído.

[00545] A uma solução de (4*S* ou 4*R*)-4-(3-clorofenil)-4-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidroxiutil metanossulfonato (368 mg, 0,85 mmol) em DMF (5,5 mL) foi adicionado 60% NaH em óleo mineral (51,0 mg, 1,28 mmol) e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de água (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetona (6,0 mL, 81,7 mmols). À solução foi adicionada água (3,0 mL) seguido por 1,0 M de HCl em água (0,30 mL, 0,30 mmol) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas

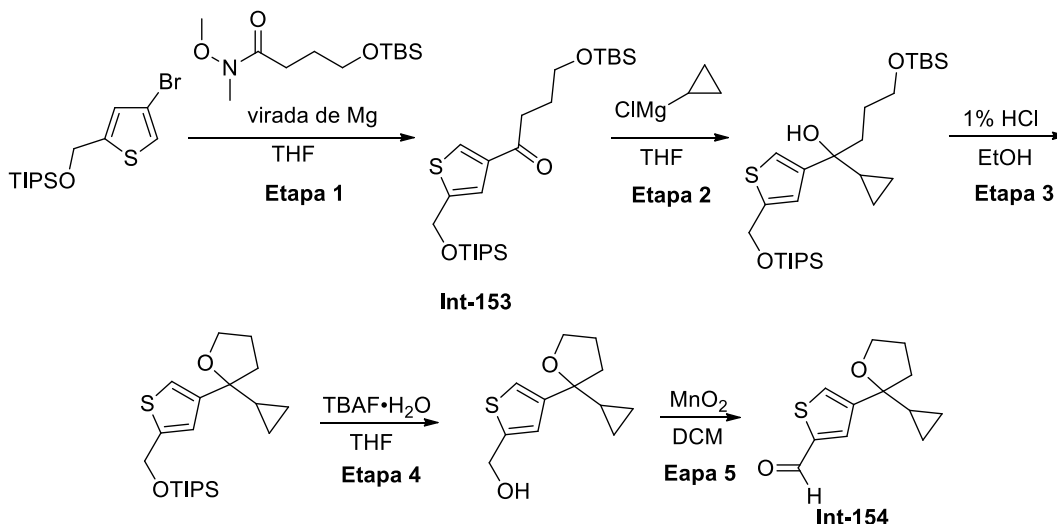
orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 5% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 128mg (51%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 1,98 – 1,82 (m, 2H).

[00546] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir do material de partida listado:

Material de partida	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
 Int-151	 Pico 2 Int-152	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 2H). LCMS (AA): m/z = 293,0 (M+H).

Exemplo 89: 4- $\{[terc\text{-Butil(dimetil)silil}]óxi\}$ -1-(5- $\{[(tri\text{-isopropilsilil})$

óxi]metil}-3-tienil)butan-1-onal Int-153 e rac-4-(2-Ciclopropilhidrofurano-2-il)tiofeno-2-carbaldeído Int-154



Etapa 1: 4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi]-1-(5-[[tri-isopropilsilil]óxi]metil)-3-tienil)butan-1-ona.

[00547] Um frasco de fundo redondo com condensador foi carregado com viradas de magnésio (204 mg, 8,39 mmols) e purgado com argônio. Para um recipiente de reação foi adicionado THF (1,70 mL) seguido por 1,2-dibromoetano (30,1 uL, 0,35 mmol) em ta e a mistura foi aquecida com a pistola de calor várias vezes até finas bolhas de metal Mg serem observadas constantemente. Após observação de finas bolhas, [(4-bromo-2-tienil)metóxi](tri-isopropil)silano (2,44 g, 6,99 mmols) em THF (12,2 mL) foi adicionado à suspensão de magnésio e a mistura foi agitada por 4 h a 40°C. Esta solução de Grignard foi resfriada até ta e levada para a reação seguinte.

[00548] A uma solução de 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-metóxi-*N*-metilbutanamida (1,33 g, 5,08 mmols) em THF (30,0 mL) foi adicionada a solução de Grignard acima (13,0 mL, 6,10 mmols) a 0°C e a reação foi agitada por 30 min em ta. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de

sílica-gel em coluna (0 a 10% EtOAc em Hexano) para gerar 1,79 g (75%) do composto do título como um óleo marrom claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,23 – 1,02 (m, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapla 2: rac-4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}óxi}-1-ciclopropil-1-(5-{{(tri-isopropilsilil)óxi}metil}-3-tienil)butan-1-ol.

[00549] A uma solução de 4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}-1-(5-{{(tri-isopropilsilil)óxi}metil}-3-tienil)butan-1-ona (202 mg, 0,43 mmol) em THF (1,8 mL) foi adicionado 0,5 M de brometo ciclopropilmagnésio em THF (2,41 mL, 1,21 mmol) a 0°C e, então, a reação foi deixada aquecer até ta. Após 1 h, a reação foi extinta por adição de NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 5% EtOAc em Hexano) para gerar 186 mg (84%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,01 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,59 – 1,51 (m, 2H), 1,18 – 0,97 (m, 22H), 0,85 (s, 9H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,34 – 0,24 (m, 2H), 0,04 (s, 6H).

Etapla 3: rac-{{[4-(2-Ciclopropilhidrofuran-2-il)-2-tienil]metóxi}(tri-isopropil)silano.

[00550] A uma solução de rac-4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}-1-ciclopropil-1-(5-{{(tri-isopropilsilil)óxi}metil}-3-tienil)butan-1-ol (186 mg, 0,36 mmol) em EtOH (3,1 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (3,11 mL, 0,38 mmol) em ta e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e concentrada em vácuo para remover EtOH. Ao resíduo foi adicionada água e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram

secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 5% EtOAc em Hexano) para gerar 103 mg (75%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,30 – 0,95 (m, 22H), 0,43 – 0,22 (m, 4H).

Etapla 4: rac-[4-(2-Ciclopropilhidrofuran-2-il)-2-tienil]metanol.

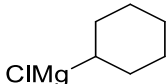
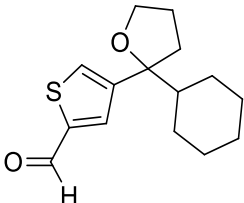
[00551] A uma solução de rac-{[4-(2-ciclopropilhidrofuran-2-il)-2-tienil]metóxi}(tri-isopropil)silano (99,9 mg, 0,26 mmol) em THF (5,46 mL) foi adicionado TBAF hidrato (88,0 mg, 0,32 mmol) em ta e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 30% EtOAc em Hexano) para gerar 54,5 mg (93%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,11 – 1,81 (m, 3H), 1,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 0,50 – 0,35 (m, 4H).

Etapla 5: rac-4-(2-Ciclopropilhidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldeído.

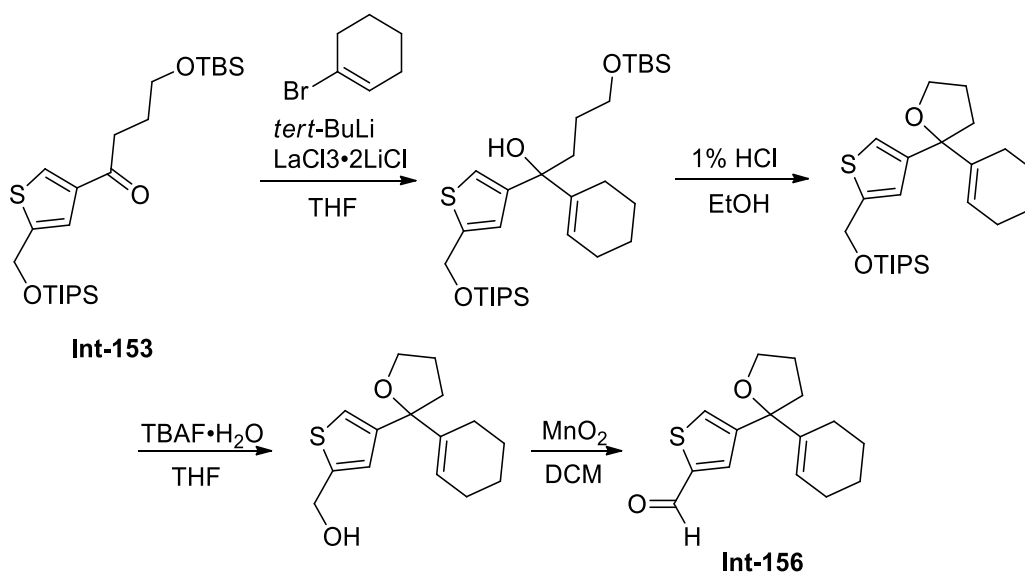
[00552] A uma solução de rac-[4-(2-ciclopropilhidrofuran-2-il)-2-tienil]metanol (54,5 mg, 0,24 mmol) em DCM (9,0 mL) foi adicionado Mn₂O (211 mg, 2,43 mmols) em ta e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 20% EtOAc em Hexano) para gerar 53,3 mg (98%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 2H), 2,23 – 1,97 (m, 3H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 0,57 – 0,35 (m, 4H).

[00553] O composto listado na tabela abaixo foi preparado usando

métodos semelhantes ao descrito acima começando a partir do material de partida listado.

Etapa 2	Reagente de Grignard	Nome do composto/no.	Dados de caracterização
		 Int-155	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,89 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 3,91 (q, J = 7,5, 7,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 2,15 (ddd, J = 12,1, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,98 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,51 (m, 5H), 1,34 – 1,11 (m, 3H), 1,09 – 0,85 (m, 3H), 0,77 (qd, J = 12,7, 3,4 Hz, 1H).

Exemplo 90: **rac-4-[2-(Ciclo-hex-1-en-1-il)hidrofuran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído. Int-156**



Etapa 1: rac-4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi]-1-(ciclo-hex-1-en-1-il)-1-

(5-[[tri-isopropilsilil]óxi]metil)-3-tienil)butan-1-ol.

[00554] A uma solução de 1-bromo-1-ciclo-hexeno (880 uL, 7,85 mmols) em THF (15 mL) foi adicionado 1,70 M de *tert*-BuLi em pentano (9,24 mL, 15,7 mmols) a -78°C e a reação foi agitada por uma hora na mesma temperatura. Em um frasco separado, 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-1-(5-[[tri-isopropilsilil]óxi]metil)-3-tienil)butan-1-ona (Int-xxx) (616 mg, 1,31 mmol) foi adicionado seguido por 0,6 M de complexo cloreto bis(lítio cloreto) lantânio(III) em THF (1,09 mL, 0,65 mmol) e a mistura de reação foi agitada por uma hora. A resultante solução de ciclo-hexeno litiado foi adicionada à cetona a 0°C. Após agitação por 30 min em ta, a reação foi extinta por adição NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 10% EtOAc em Hexano) para gerar 662 mg (91%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,90 – 5,84 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 4H), 1,17 – 0,93 (m, 21H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapas 2: rac-({4-[2-(Ciclo-hex-1-en-1-il)]hidrofuran-2-il]-2-tienil}metóxi)(tri-isopropil)silano.

[00555] A uma solução de rac-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-1-(ciclo-hex-1-en-1-il)-1-(5-[[tri-isopropilsilil]óxi]metil)-3-tienil)butan-1-ol (662 mg, 1,20 mmol) em EtOH (10,3 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (10,3 mL, 1,24 mmol) em ta e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e concentrada em vácuo para remover EtOH. Ao resíduo foi adicionada água e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em

vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 5% EtOAc em Hexano) para gerar 291 mg (58%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 6,96 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,95 – 1,79 (m, 4H), 1,53 – 1,46 (m, 4H), 1,19 – 0,98 (m, 21H).

Etapla 3: rac-{4-[2-(Ciclo-hex-1-en-1-il)hidrofuran-2-il]-2-tienil}metanol.

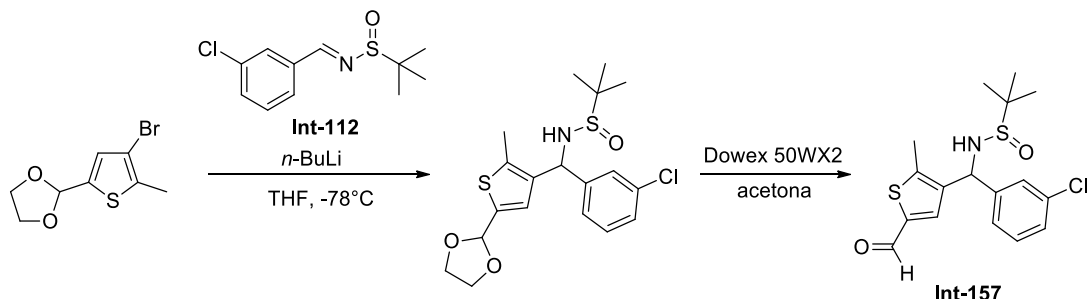
[00556] A uma solução de rac-({4-[2-(ciclo-hex-1-en-1-il)hidrofuran-2-il]-2-tienil}metóxi)(tri-isopropil)silano (339 mg, 0,81 mmol) em THF (17 mL) foi adicionado TBAF hidrato (270 mg, 0,97 mmol) em ta. Após 1 hora, a reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 30% EtOAc em Hexano) para gerar 193 mg (91%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,02 – 1,84 (m, 4H), 1,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 4H).

Etapla 4: rac-4-[2-(Ciclo-hex-1-en-1-il)hidrofuran-2-il]tiofeno-2-carbaldeído.

[00557] A uma solução de rac-{4-[2-(ciclo-hex-1-en-1-il)hidrofuran-2-il]-2-tienil}metanol (192 mg, 0,73 mmol) em DCM (26,9 mL) foi adicionado MnO₂ (634 mg, 7,29 mmols) em ta e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 20% EtOAc em Hexano) para gerar 176 mg (92%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 3,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 2,06

(m, 3H), 2,06 – 1,83 (m, 4H), 1,64 – 1,52 (m, 4H).

Exemplo 91: *rac-N-[(3-Clorofenil)(5-formil-2-metil-3-tienil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. Int-157*



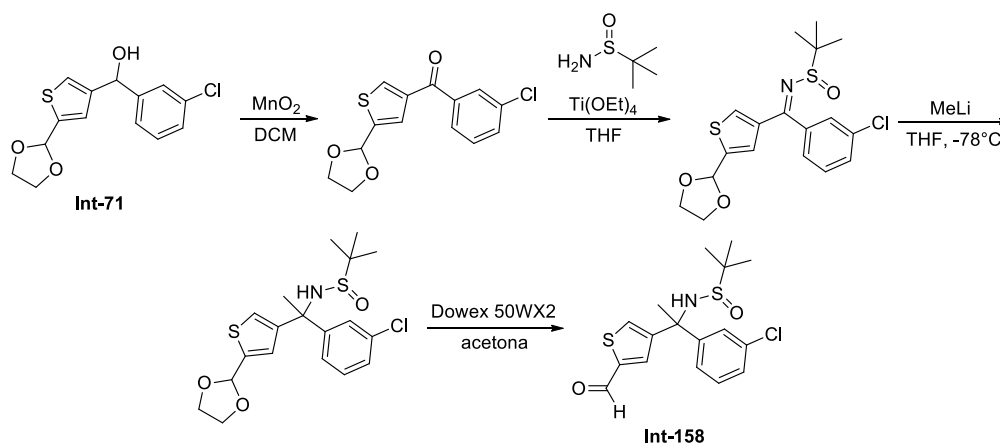
Etapla 1: *rac-N-[(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.*

[00558] Uma solução de 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (3,1 g, 12,0 mmols) em THF (6 mL) foi adicionada sob gotejamento a uma solução de 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (5,91 mL, 14,8 mmols) em THF (60 mL) a -78°C. Imediatamente após adição estar completa, *N-[(E)-(3-clorofenil)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida* (3,0 g, 12,0 mmols) foi adicionado sob gotejamento como uma solução em THF (6 mL). A mistura resultante foi deixada agitar 30 min a -78°C e, então, deixada aquecer até próximo de ta. A reação foi extinta com água e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 3,8 g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,39 e 7,33 (cada s, cada 0,5H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 6,95 e 6,89 (cada s, cada 0,5H), 5,96 e 5,93 (cada s, cada 0,5H), 5,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 0,5H), 5,60 (d, *J* = 2,7 Hz, 0,5H), 4,13 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,5H), 3,49 (s, 0,5H), 2,49 e 2,47 (cada s, cada 1,5H), 1,25 e 1,24 (cada s, cada 4,5H).

Etapla 2: *rac-N-[(3-Clorofenil)(5-formil-2-metil-3-tienil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.*

[00559] Dowex 50WX2-200 (H) (3,80 g) foi adicionado A uma solução de *rac-N*-{(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,80 g, 9,20 mmols) em acetona (80 mL) em ta. A reação foi deixada agitar por uma hora. A reação foi filtrada para remover resina sólida e o material bruto foi purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 3,26 g). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,79 e 9,77 (cada s, cada 0,5H), 7,65 e 7,57 (cada s, cada 0,5H), 7,42 – 7,39 (m, 0,5H), 7,37 – 7,34 (m, 0,5H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 5,67 e 5,66 (cada s, cada 0,5H), 3,75 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 3,58 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 2,59 e 2,58 (cada s, cada 1,5H), 1,29 e 1,29 (cada s, cada 4,5H).

Exemplo 92: ***rac-N*-[1-(3-Clorofenil)-1-(5-formil-3-tienil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. Int-158**



Etapa 1: (3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona.

[00560] A uma solução de Int-71 (1,8 g, 6,10 mmols) em DCM (54,5 mL) foi adicionado MnO_2 (5,80 g, 66,7 mmols). A mistura foi agitada em ta por 14 h. A reação foi, então, filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi lavado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 1,7 g do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,0, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,20 – 4,11

(m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H).

Etapla 2: *N*-{(E)-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metileno}-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00561] (3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona (1,70 g, 5,77 mmols) foi adicionado a uma solução de Ti(OEt)₄ (5,30 g, 23,2 mmols) em THF (23 mL) sob uma atmosfera de argônio. 2-metil-2-propanossulfinamida (1,10 g, 9,08 mmols) foi, então, adicionado e a solução aquecida a 74°C por 3 h. Mais 2-metil-2-propanossulfinamida (0,46 g, 3,80 mmols) foi adicionado e a solução agitada a 80°C por mais 5 h. A reação foi deixada resfriar até t_a e a mistura foi vertida em um volume igual de salmoura enquanto rapidamente agitando. A suspensão resultante foi filtrada por um filtro sinterizado médio e a torta de filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado foi transferido a um funil de separação onde uma camada orgânica foi lavada com salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas com EtOAc (1x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um sólido branco (rendimento = 2,1 g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,63 (s, 1H), 7,55 – 7,28 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

Etapla 3: *rac*-*N*-{1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida.

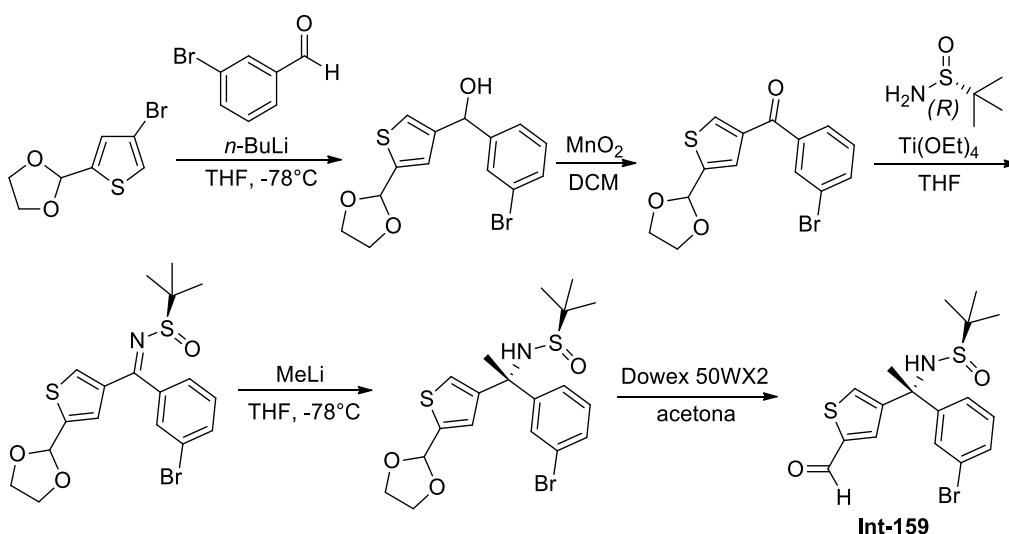
[00562] 1,6 M de MeLi em éter (4,12 mL, 6,60 mmols) foi adicionado sob gotejamento a uma solução de *N*-{(E)-(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metileno}-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,10 g, 5,28 mmols) em THF (20 mL) a -78°C e a solução resultante deixada agitar por 40 min. Após a reação ser aquecida até 0°C, a mistura foi diluída com éter e extinta com água. A mistura foi extraída com EtOAc (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em

MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 2,1 g do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Etapla 4: rac-*N*-[1-(3-Clorofenil)-1-(5-formil-3-tienil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00563] Dowex 50WX2-200 (H) (1,0 g) foi adicionado A uma solução de rac-*N*-{1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,10 g, 5,07 mmols) em acetona (39 mL) em ta. A reação foi deixada agitar por uma hora. A reação foi filtrada para remover resina sólida e o filtrado foi concentrado em vácuo. O material bruto foi purificado em sílica-gel (40g ISCO coluna; hex então 0-75% EtOAc/hex) para gerar 1,8 g do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

Exemplo 93: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il){5-cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}metanona Int-159



Etapla 1: rac-(3-Bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol.

[00564] Um frasco de fundo redondo de seco em forno 500mL e dois gargalos sob nitrogênio foi carregado com THF (200 mL) e resfriado até - 70°C. Uma solução de 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (21,3 mL, 53,2 mmols) foi adicionada. À solução resfriada foi adicionado 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (10,0 g, 42,5 mmols) em THF (10 mL) em pequenas porções mantendo a temperatura interna menor do que -70°C. A mistura foi agitada por 5 min. Então uma solução de 3-bromobenzaldeído (4,96 mL, 42,5 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado rapidamente em uma porção única. Temperatura interna aumentou até -45°C. A mistura resultante agitada por 5 min. Então NaHCO₃ saturado foi adicionado lentamente para extinguir a reação. A solução foi aquecida até ta e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas, concentradas até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (eluindo com EtOAc/hexanos gradiente) para gerar 9,27 g (64%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 343,2 (M+H).

Etapas 2: (3-Bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona.

[00565] Um frasco de fundo redondo de 500mL foi carregado com rac-(3-bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (9,00 g, 26,4 mmols) em DCM (200 mL). MnO₂ (22,9 g, 264 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada em ta por 18 h. A reação foi, então, filtrada por almofada de Celite, rinsado com DCM várias vezes e o filtrado foi concentrado até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (eluindo com EtOAc/hexanos gradiente) para gerar 8,89 g (99%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H).

Etapas 3: N-[(E)-(3-Bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00566] Um frasco de fundo redondo de 500mL sob nitrogênio foi carregado com THF (30 mL) e $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (6,7 g, 29 mmols) foi adicionado. A esta solução foi adicionada uma solução de (3-bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona (2,50 g, 7,37 mmols) em uma quantidade mínima de THF. Em seguida, foi adicionada (*R*)-(-)-2-metil-2-propanossulfinamida (1,43 g, 11,8 mmols). A mistura foi aquecida em refluxo e agitada por 1 dia. A reação foi resfriada até ta e vertida em 20 mL de salmoura com rápida agitação. O precipitado branco foi filtrado e o filtrado foi extraído com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram então secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (eluindo com 0% - 60% EtOAc/hexanos) para gerar 2,67 g (82%) de produto. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,80 – 7,27 (m, 6H), 6,09 (s, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

Etapas 4: *N*-{(1*R*)-1-(3-Bromofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida.

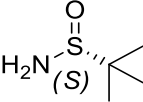
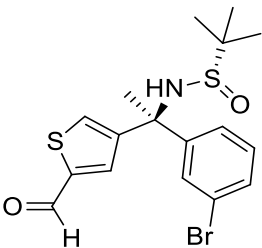
[00567] Um frasco de fundo redondo de 100mL sob nitrogênio foi carregado com *N*-{(*E*)-(3-bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metileno}-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,67 g, 6,03 mmols) e THF (25,0 mL). A solução foi resfriada até -78°C e uma solução de 1,6 M de MeLi em Et_2O (5,65 mL, 9,04 mmols) foi adicionada sob gotejamento durante 20 min. A solução resultante foi agitada por mais 10 min com resfriamento. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (eluindo com 0% - 50% EtOAc/hexanos) para gerar 1,30 g (47%) do composto do título (80% de). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,56 – 7,53 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,74 (s,

1H), 2,06 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

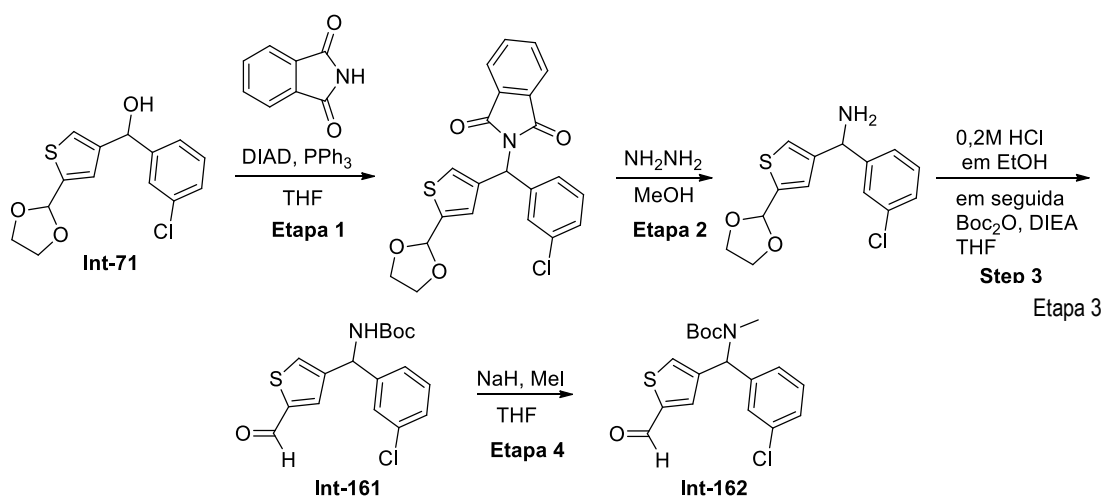
Etapla 5: N-[(1R)-1-(3-Bromofenil)-1-(5-formil-3-tienil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00568] Dowex 50WX2-200 (H) (1 g) foi adicionado A uma solução de N-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (993 mg, 2,17 mmols)(80% de) em acetona (20,0 mL) em ta. A reação foi deixada agitar por uma hora. A reação foi, então, filtrada para remover resina sólida e a resina foi lavada com acetona e o filtrado foi concentrado até securo. O material bruto foi, então, azetropado com tolueno. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (eluindo com 0% - 80% EtOAc/hexanos) para gerar 0,865 g (96%) do composto do título (80% de). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,85 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

[00569] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir do material de partida listado:

Reagente da Etapa 3	Nome composto/no. do	Dados de caracterização
	 Int-160	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,85 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (FA): <i>m/z</i> = 416,2 (M+H)

Exemplo 94: [(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)etil]carbamato de rac-terc-butila Int-161 e [(3-clorofenil){5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}etil]metilcarbamato de rac-terc-butila. Int-162



Etapa 1: rac-2-((3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)- diona.

[00570] rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (827 mg, 2,79 mmols), ftalimida (656 mg, 4,46 mmols) e PPh_3 (1,32 g, 5,02 mmols) fora dissolvidos em THF (40,0 mL), então azodicarboxilato de diisopropila (0,99 mL, 5,02 mmols) foi adicionado a esta solução em ta. A reação foi aquecida a 70°C por 5 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 45% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 586 mg (49%) do composto do título como sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,93 – 7,79 (m, 2H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,14 – 4,11 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H).

Etapa 2: rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanamina.

[00571] rac-2-((3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (432 mg, 1,01 mmol) foi dissolvida em MeOH (15,0 mL), então hidrazina -hidrato (508 mg, 10,1 mmols) foi adicionada A esta solução. A reação foi agitada em ta durante a noite. A mistura foi vertida em 30 ml de água e extraída com DCM (20 ml x3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e o resíduo foi purificado por coluna ISCO (0% - 15% MeOH em EtOAc como eluente)

para gerar 95,3 mg (32%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,38 (s, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,20 – 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 1,93 – 1,67 (amplo, 2H)

Etapla 3: [(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]carbamato de rac-terc-butila.

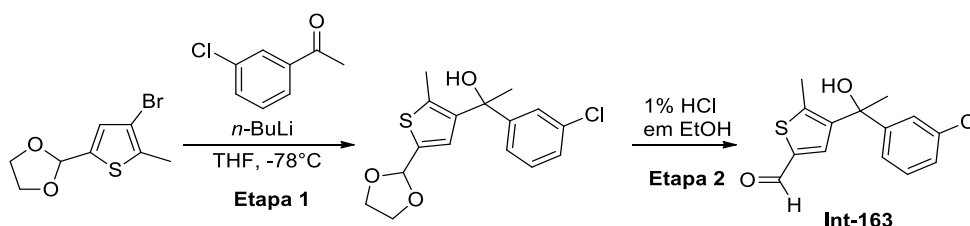
[00572] rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanamina (297 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em uma solução de 0,2 M de HCl em EtOH (15,0 mL, 3,00 mmols) e água (0,20 mL, 11 mmols). A reação foi agitada em ta durante a noite e, então, foi concentrada em vácuo. Os resíduos foram dissolvidos em THF (15,0 mL). À solução foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,70mL, 4,02 mmols) seguido por di-terc-butildicarbonato (658 mg, 3,02 mmols) e a mistura foi aquecida a 45°C por duas hora. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 45% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 273 mg (77%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapla 4: [(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]metilcarbamato de rac-terc-butila

[00573] A uma solução de [(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]carbamato de rac-terc-butila (102 mg, 0,29 mmol) em THF (10,0 mL) foi adicionado 60% NaH em óleo mineral (25,0 mg, 1,04 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 30 min. À mistura foi adicionado metil iodeto (0,13 mL, 2,08 mmols) e a reação foi aquecida a 60°C por 30 min. A mistura de reação foi vertida em 30 ml de água e extraída com DCM (30 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por coluna

ISCO (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 50 mg do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,92 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).

Exemplo 95: **rac-4-[1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído. Int-163**



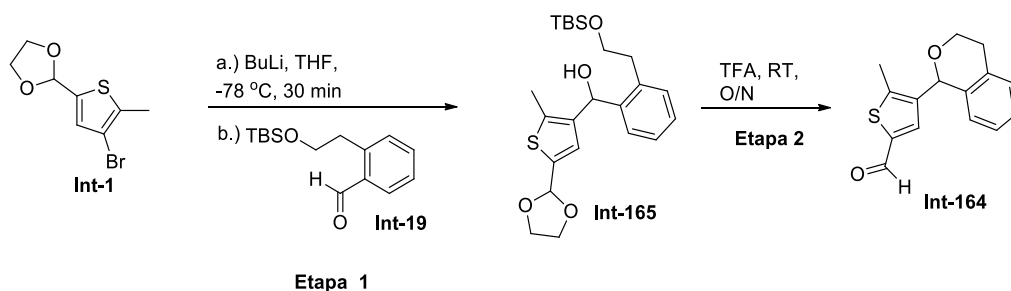
Etapa 1: rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]etanol.

[00574] Um frasco de fundo redondo de 100mL e 2 gargalos foi carregado com THF (30 mL) então o frasco foi purgado com argônio e foi resfriado a -78°C. Ao THF, 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (2,61 mL, 6,52 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa e a mistura foi agitada por 10 min a -78°C. 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (1,3 g, 5,2 mmols) foi adicionado sob gotejamento a -78°C. A solução foi agitada por 30 min a -78°C. 3'-cloroacetofenona (807 mg, 5,22 mmols)) foi adicionada à solução de uma vez a -78°C e agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,3g (77%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,41 (s, 1H), 7,22 – 7,19 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Etapa 2: rac-4-[1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

[00575] rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]etanol (1,1 g, 3,4 mmols) foi dissolvida em 1% HCl em EtOH (20 mL) e a reação foi agitada em ta por duas hora. A mistura de reação foi diluída com água, extraída com DCM (20 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 580 mg (61%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,24 – 7,24 (m, 1H), 7,23 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Exemplo 96: 4-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-164



Etapa 1

Condições de reação A (como descrito no Exemplo 96): [2-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)- 2-metil-3-tienil]metanol Int-165

[00576] Uma solução de brometo **Int-1** (1,70 g, 6,82 mmols) em THF (26,6 mL, 328 mmols) foi resfriada até -78°C e, então, 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (2,940 mL, 7,349 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 min a -78°C. Uma solução de aldeído **Int-19** (1,39 g, 5,25 mmols) em THF (13,3 mL, 164 mmols) foi, então, adicionada e a reação foi agitada por 10 min a -78°C. A reação foi extinta por adição salmoura e, então, aquecida até ta. A mistura aquosa foi extraída 2 x EtOAc. Os solventes orgânicos combinados foram lavados com

salmoura, secos e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por ISCO (80 g coluna, 0 a 20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como um óleo amarelo pálido (rendimento = 1,96 g) que solidificou no repouso no refrigerador durante o fim de semana. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 14,3, 8,4, 6,2 Hz, 1H), 2,87 (dt, J = 13,9, 5,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

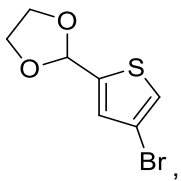
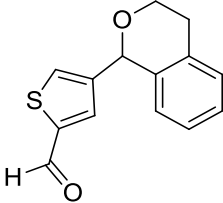
Etapla 2: 4-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

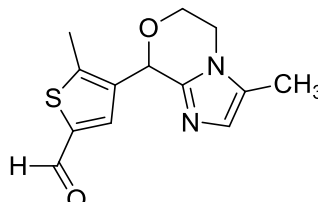
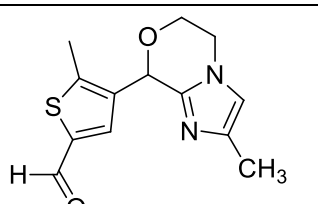
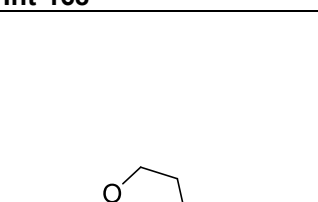
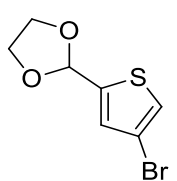
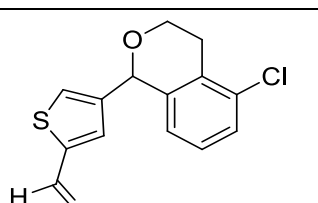
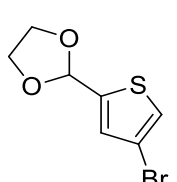
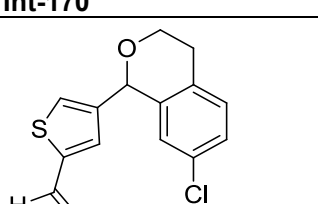
[00577] Um frasco de fundo redondo de 100mL foi carregado com [2-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (1,96 g, 4,51 mmols) e TFA (6,60 mL, 85,7 mmols) em ta. A resultante solução roxa foi agitada em ta durante a noite. A mistura de reação foi cuidadosamente vertida em NaHCO₃ aquoso saturado (~50 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por ISCO (40 g coluna, 0 a 10% EtOAc em hexano como eluente) para gerar o composto do título como um óleo marrom pálido (rendimento = 1,03 g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,21 (ddd, J = 11,3, 5,5, 3,7 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 11,4, 9,7, 4,0 Hz, 1H), 3,16 (ddd, J = 15,9, 9,4, 5,4 Hz, 1H), 2,85 (dt, J = 16,6, 3,6 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

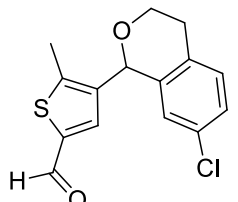
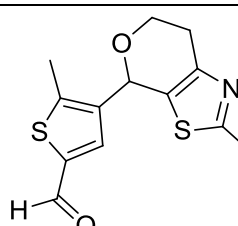
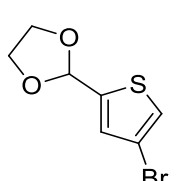
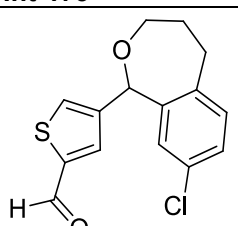
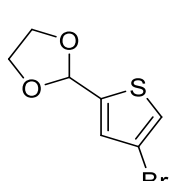
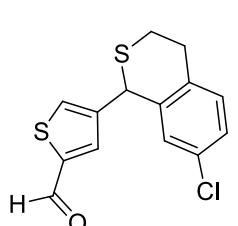
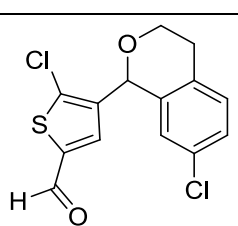
Condições alternativas para Etapa 1. Condições de reação B (por exemplo, Entrada 1, abaixo): [2-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)- 3-tienil]metanol

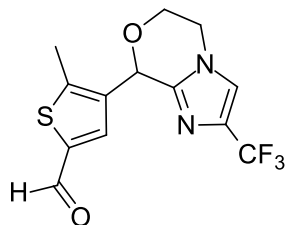
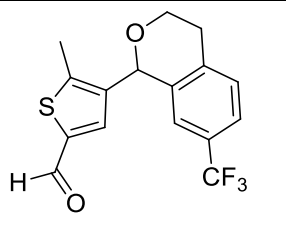
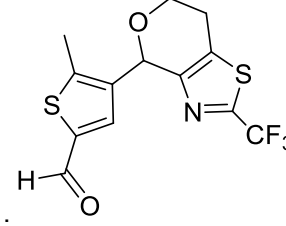
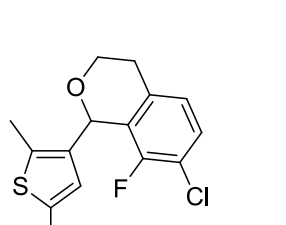
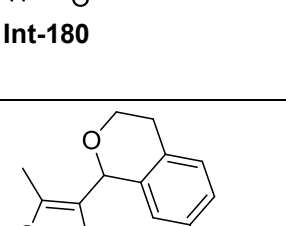
[00578] Um frasco de seco em forno 250mL e 2 gargalos sob nitrogênio foi carregado com THF (100 mL) e resfriado em um banho de gelo a -76°C. A este foi adicionado 2,50 M *n*-BuLi em hexano (8,365 mL, 20,91 mmols) seguido por uma solução de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (4,565 g, 19,42 mmols) em THF em pequenas porções mantendo a temperatura interna menor do que -70°C. em seguida, uma solução de aldeído **Int-19** (3,95 g, 14,9 mmols) em THF (5 mL, 60 mmols) foi adicionada em uma porção única rapidamente, durante a qual a temperatura aumentou para -45°C. A reação foi imediatamente extinta por lentamente adicionando solução saturada de cloreto de amônio e, então, foi aquecida até ta. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura; secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna com um gradiente hexano/EtOAc como eluente para fornecer o composto do título como um óleo amarelo (rendimento = 4,20g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,36 – 7,21 (m, 5H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,11 – 6,06 (m, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 3H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,96 – 3,93 (m, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 0,93 – 0,77 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

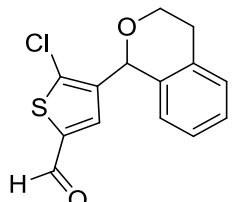
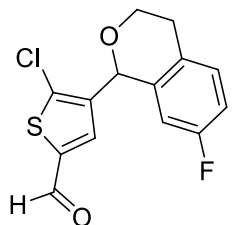
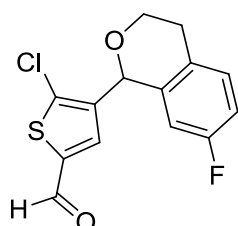
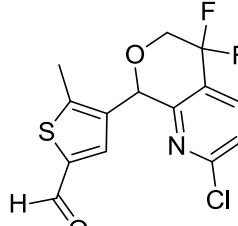
[00579] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito no **Exemplo 96** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Brometo, aldeído (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 1	Produto (Int #)	Dados de caracterização
1	 Int-19	B	 Int-166	LCMS (FA): m/z = 245,1 (M+H)

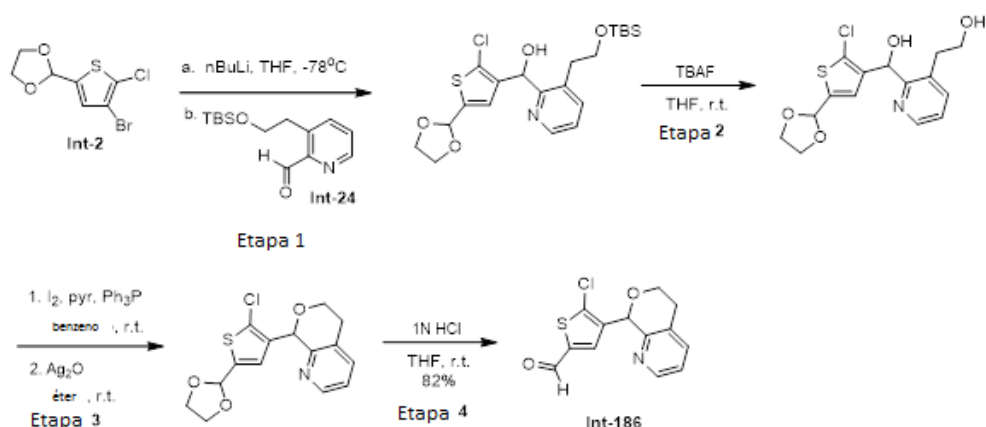
Entrada	Brometo, aldeído (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 1	Produto (Int #)	Dados de caracterização
2	Int-1, Int-29	A	 Int-167	LCMS (FA): m/z = 263,1 (M+H)
3	Int-1, Int-28	A	 Int-168	LCMS (FA): m/z = 263,1 (M+H)
4	Int-1, Int-27	A	 Int-169	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,97 – 5,78 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,4, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).
5	 Int-17	B	 Int-170	LCMS (FA): m/z = 279,1, 281,1 (M+H)
6	 Int-15	B	 Int-171	LCMS (FA): m/z = 279,3, 281,3 (M+H)

Entrada	Brometo, aldeído (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 1	Produto (Int #)	Dados de caracterização
7	Int-1, Int-15	A	 Int-172	LCMS (FA): m/z = 293,4, 295,5 (M+H)
8	Int-1, Int-20	A	 Int-173	LCMS (FA): m/z = 280,2 (M+H)
9	 Int-25	B	 Int-174	LCMS (FA): m/z = 292,8, 295,0 (M+H)
10	 Int-32	B	 Int-175	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 2H).
11	Int-2, Int-15	A	 Int-176	LCMS (FA): m/z = 313,0, 315,0, 317,1 (M+H)

Entrada	Brometo, aldeído (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 1	Produto (Int #)	Dados de caracterização
12	Int-1, Int-30	A	 Int-177	LCMS (FA): m/z = 317,0 (M+H)
13	Int-1, Int-16	A	 Int-178	LCMS (FA): m/z = 327,0 (M+H)
14	Int-1, Int-33	A	 Int-179	LCMS (FA): m/z = 334,0 (M+H)
15	Int-9, Int-36	A	 Int-180	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,91 – 3,72 (m, 2H), 2,98 – 2,81 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).
16	Int-38, Int-36	A	 Int-181	LCMS (FA): m/z = 289,0 (M+H)

Entrada	Brometo, aldeído (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 1	Produto (Int #)	Dados de caracterização
17	Int-2, Int-19	A	 Int-182	LCMS (FA): m/z = 279,0 (M+H)
18	Int-2, Int-21	A	 Int-183	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,70 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,00– 6,90 (m, 1H), 6,55 – 6,45 (m, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 4,00 – 3,85 (m, 1H), 3,20 – 3,05 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H)
19	Int-2, Int-22	A	 Int-184	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,70 – 6,65 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,20 – 3,00 (m, 1H), 2,75 – 2,70 (m, 1H)
20	Int-49, Int-36	Realizado de modo análogo ao Exemplo 11, etapa 2, Condições de reação B	 Int-185	LCMS (FA): m/z = 330,0, 332,0 (M+H)

Exemplo 97: 5-Cloro-4-(5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)tiofeno-2-carbaldeído Int-186



Etapa 1: [3-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)piridin-2-il][2-cloro-5-(1, 3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol

[00580] A uma solução resfriada a -78°C de 2,50 M de *n*-BuLi em Hexano(2,727 mL, 6,818 mmols) em THF (25,0 mL, 308 mmols) foi adicionada uma solução de brometo Int-2 (1,648 g, 6,112 mmols) em THF (10,0 mL, 123 mmols), sob gotejamento, via seringa. Após 20 min, uma solução de aldeído **Int-24** (1,248 g, 4,702 mmols) em THF (10,0 mL, 123 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 20 min então extinta com NaHCO₃ aquoso saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 x EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e, então, concentradas para gerar 2,689 g de produto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para gerar 1,775 g (83% de rendimento) do composto do título como um óleo marrom claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,61 (d, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 1H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,72 (dt, J = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,01 (d, J = 5,0 Hz, 6H); LCMS (FA) M+1 456,1

Etapa 2: 2-(2-[[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](hidróxi)metil]piridin- 3-il)etanol

[00581] A uma solução de [3-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)piridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (1,035 g, 2,269 mmols) em THF (29,2 mL, 3,60E2 mmols) foi adicionado TBAF hidrato (0,9514 g, 3,404 mmols) A mistura de reação foi agitada em ta durante a noite e, então, concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para gerar 0,746 g (96% de rendimento) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,56 – 8,50 (m, 1H), 7,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 1H).

Etapla 3a: [2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][3-(2-iodoetil)piridin-2-il]metanol

[00582] A uma solução de 2-(2-[[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](hidróxi)metil]piridin-3-il)etanol (2,004 g, 5,863 mmols) em benzeno (59,3 mL, 663 mmols) foi adicionado piridina (1,43 mL, 17,7 mmols), trifenilfosfina (2,33 g, 8,88 mmols) e iodo (1,637 g, 6,449 mmols). A mistura de reação foi agitada a 38°C por 2 h, então filtrada e a torta de filtro foi lavada com éter (50 mL). O filtrado foi diluído com água (30 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com éter (1x 30 mL). Camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e salmoura (2x 20 mL), secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e, então, concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para gerar 1,690 g (64% de rendimento) do composto do título como um óleo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,59 – 8,55 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 2H); LCMS (FA) M+1 452,0.

Etapla 3b: 8-[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-di-hidro-6H-

pirano[3,4- b]piridina

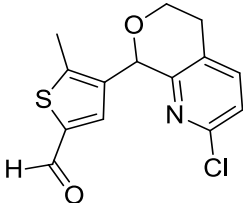
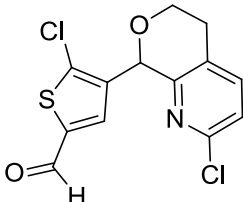
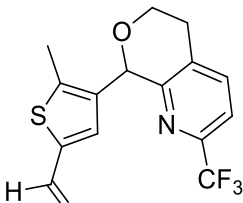
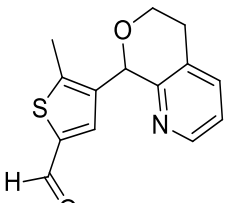
[00583] Uma solução de [2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][3-(2-iodoetil)piridin-2-il]metanol (1,690 g, 3,741 mmols) e óxido de prata (I) (6,07 g, 26,2 mmols) em éter (50,0 mL, 476 mmols) foi agitada em ta durante a noite, então a 40°C por mais 45 min. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro foi lavada com metanol. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer 0,331 g (66% de rendimento) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,43 (d, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 3H), 4,01 – 3,91 (m, 4H); LCMS (FA) M+1 324,1

Etapas 4: 5-Cloro-4-(5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)tiofeno-2-carbaldeído

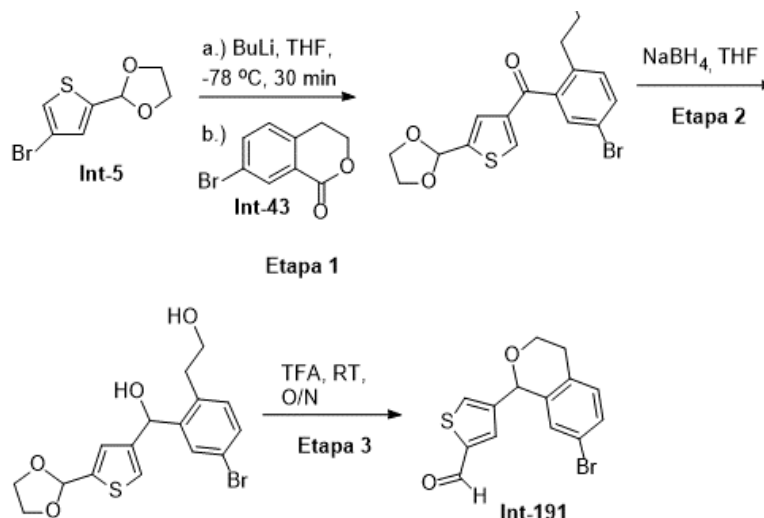
[00584] A uma solução de 8-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridina (799 mg, 2,47 mmols) em THF (24,2 mL, 298 mmols) foi adicionada uma solução 1,0 M de HCl em água (12,0 mL, 12,0 mmols). A mistura de reação foi agitada em ta durante a noite. Reação foi extinta com NaHCO₃ aquoso saturado, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e, então, concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para gerar 0,567 g (82% de rendimento) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,69 (s, 1H), 8,45 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H); LCMS (FA) M+1 280,0

[00585] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados

de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Brometo, aldeído de partida)	Produto (Int #)	Dados LC/MS
1	Int-1, Int-23	 Int-187	LCMS (FA): 294,1 (M + 1)
2	Int-2, Int-23	 Int-188	LCMS (FA) M+1 314,0
3	Int-1, Int-26	 Int-189	LCMS (FA): 328,0 (M + 1)
4	Int-1, Int-24	 Int-190	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,66 (s, 1H), 8,43 – 8,37 (m, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (ddd, J = 7,7, 4,7, 0,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,12 (dt, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 11,6, 8,4, 4,2 Hz, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,88 (dt, J = 16,5, 4,3 Hz, 1H), 2,61 – 2,55 (m, 3H).

Exemplo 98: 4-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofeno-2-

carbaldeído Int-191**Etapa 1: [5-Bromo-2-(2-hidroxietil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona**

[00586] Um frasco de fundo redondo de 100 mL de dois gargalos foi resfriado a -78°C foi adicionado 2,50 M de *n*-BuLi em Hexano(1,00 mL, 2,50 mmols). A solução foi agitada por 10 min sob uma atmosfera de argônio a -78°C. Uma solução de **Int-5** (0,473 g, 2,01 mmols) em THF (4,00 mL, 49,3 mmols) foi adicionada sob gotejamento rapidamente e um precipitado amarelo claro se formou. A mistura foi agitada a -78°C por 10 min. Uma solução de **Int-43** (461 mg, 2,03 mmols) em THF (4,00 mL, 49,3 mmols) foi adicionada rapidamente e a reação se tornou solução amarela escura/laranja. A solução foi deixada agitar por 10 min. A reação foi removida a partir de banho de gelo seco e extinta com NH₄Cl saturado. Após aquecimento até ta, a reação foi diluída com EtOAc e NH₄Cl saturado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (80g de ISCO ouro, 30% EtOAc em hexanos 5min a 70% EtOAc em hexanos durante 30min). As frações apropriadas foram concentradas para gerar o composto do título como um óleo incolor limpo (489 mg, 63%). LCMS: (FA) 385,0 (M + 1).

Etapa 2: 2-(4-Bromo-2-{[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](hidróxi)metil}fenil)etanol

[00587] A uma solução de [5-bromo-2-(2-hidroxi)etil]fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona (0,489 g, 1,28 mmol) em metanol (7,85 mL, 194 mmols) foi adicionado hidrobórato de sódio (57,9 mg, 1,53 mmol) em ta. Quando nenhuma outra evolução de gás foi observada, a reação foi concentrada em vácuo para remover o metanol. O resíduo foi diluído com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. A purificação foi obtida via cromatografia em coluna (80g coluna ISCO ouro, 50% EtOAc em hexanos a 100% EtOAc em hexanos durante 30 min (50mL/min) para gerar o composto do título como um óleo incolor limpo (438 mg, 89%). LCMS: (FA) 369,0 (M – OH)

Etapa 3: 4-(7-Bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il)tiofeno-2-carbaldeído

[00588] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 2-(4-bromo-2-{[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](hidróxi)metil}fenil)etanol (438 mg, 1,14 mmol) e TFA (3,00 mL, 38,9 mmols) e a mistura foi agitada em ta por 1h. A reação foi cuidadosamente vertida em NaHCO₃ saturado, extraída 2x com EtOAc, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (20% EtOAc em hexanos isocráticos) para gerar o material como óleo incolor limpo (348 mg, 79%). LCMS: (FA) 325,0 (M + 1)

Condições alternativas para Etapa 3. Condições de reação B (por exemplo, Entrada 1, abaixo):

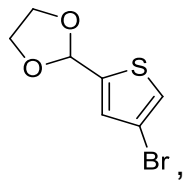
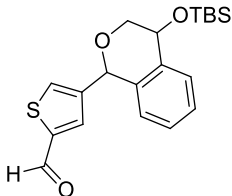
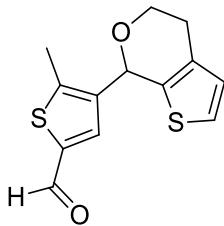
4-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il)tiofeno- 2-carbaldeído

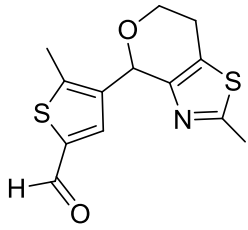
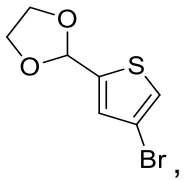
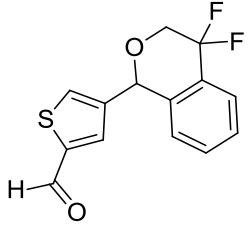
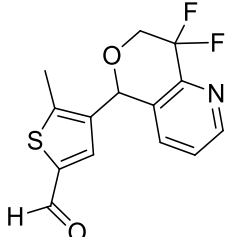
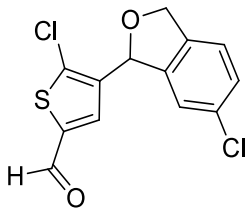
[00589] Esta etapa foi conseguida primeiro gerando o sistema de anel isocromano requisito de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97**, Etapa 3. O resultante acetal foi, então, convertido ao aldeído título

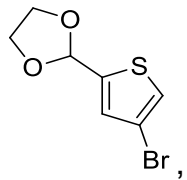
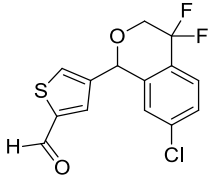
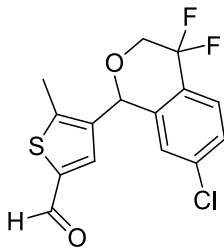
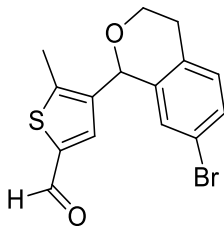
como a seguir:

[00590] A uma solução de terc-butil(1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-4-il)óxi)dimetilsilano (1,021 g, 2,439 mmols) em acetona (15 mL, 2,0E2 mmols) foi adicionado Dowex 50WX2-200 (H) (1500 mg) em ta. A reação foi deixada agitar em ta e monitorada por LCMS. TLC e LCMS mostra a conversão de 50% da reação em 15 min. A reação foi feita após 90 min em ta por monitoramento LCMS. A solução de reação foi filtrada para remover resina sólida. O produto bruto foi purificado em sílica-gel (40g ISCO coluna; hexanos então 0-30% EtOAc/hexanos) para gerar o composto do título 712,3 mg (78%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,69 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,4, 4,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,00 (s, 3H). LCMS (AA) M+1 375.

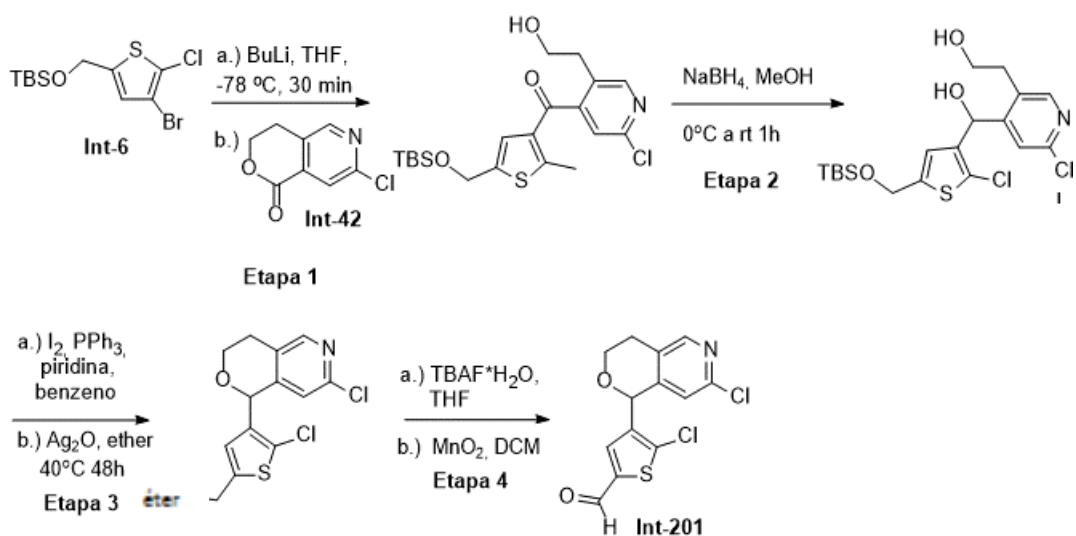
[00591] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito no **Exemplo 98** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Brometo, lactona (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 3	Produto (Int #)	Dados LC/MS
1	 Int-45	B	 Int-192	FA: m/z = 375,2 (M+H)
2	Int-1, Int-44	B	 Int-193	FA: m/z = 265,1 (M+H)

Entrada	Brometo, lactona (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 3	Produto (Int #)	Dados LC/MS
3	Int-1, Int-46	A	 Int-194	FA: m/z = 280,1 (M+H)
4	 Int-39	A	 Int-195	FA: m/z = 281,0 (M+H)
5	Int-1, Int-41	A	 Int-196	FA: m/z = 296,2 (M+H)
6	 Int-2,	A	 Int-197	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,32 (dd, J = 12,4, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 12,4, 1,4 Hz, 1H).

Entrada	Brometo, lactona (materiais de partida)	Condições de reação para Etapa 3	Produto (Int #)	Dados LC/MS
7	 Int-40	A	 Int-198	LCMS: (FA) M+1 315,0
8	Int-1, Int-40	A	 Int-199	LCMS: (FA) M+1 329,2
9	Int-1, Int-43	A	 Int-200	LCMS: (FA) M+1 337,0

Exemplo 99: 5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)tiofeno- 2-carbaldeído Int-201



Etapas 1 e 2: 2-(4-{[5-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-cloro-3-tienil](hidróxi)metil}-6-cloropiridin-3-il)etanol

[00592] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 98**, Etapas 1 e 2 começando a partir Int-6 e Int-42. Etapa 3 foi realizada como a seguir.

Etapa 3a: [5-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-cloro-3-tienil][2-cloro-5-(2-iodoetil)piridin-4-il]metanol

[00593] A uma solução de 2-(4-{[5-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-cloro-3-tienil](hidróxi)metil}-6-cloropiridin-3-il)etanol (871,0 mg, 1,942 mmol) em benzeno (22,8 mL) foi adicionado piridina (475,6 uL, 5,881 mmols) e trifenilfosfina (771 mg, 2,94 mmols), seguido por iodo (0,518 g, 2,04 mmols). A mistura amarela foi agitada em ta sob argônio por 16 h. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta foi lavada com EtOAc. O filtrado foi lavado com água e a camada aquosa foi extraída com EtOAc duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 30% EtOAc em hexano como eluente) para fornecer 1,003 g (92%) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,61 – 6,58 (m, 1H), 6,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 3,11 – 2,89 (m, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); LCMS (AA): (M+1) 558,0

Etapa 3b: 1-[5-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-cloro-3-tienil]-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridina

[00594] A uma solução de [5-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-cloro-3-tienil][2-cloro-5-(2-iodoetil)piridin-4-il]metanol (1,003 g, 1,796 mmol) em éter (27,8 mL) foi adicionado óxido de prata (I) (2,08 g, 8,98 mmols) e a reação foi agitada em ta sob argônio por 15 h. A mistura de reação foi, então, agitada em refluxo a 40°C por 36 h. A reação foi resfriada até ta, filtrada por uma almofada de Celite e a torta foi lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia

de sílica-gel em coluna (0 a 30% EtOAc em hexano como eluente) para gerar 707 mg (91%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,64 – 6,59 (m, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 4,78 – 4,69 (m, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); LCMS (AA): (M+1) 430,1

Etapla 4a: [5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)-2-tienil]metanol

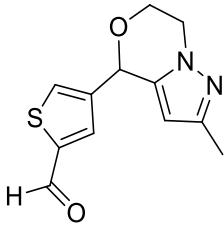
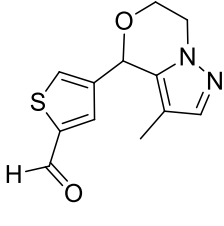
[00595] A uma solução de 1-[5-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-cloro-3-tienil]-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridina (705 mg, 1,64 mmol) em THF (24,2 mL) sob argônio foi adicionada uma solução de TBAF hidrato (686,6 mg, 2,457 mmols) em THF (7,3 mL) e a solução amarela foi agitada em ta por uma hora. A reação foi extinta por adição de água (20mL) e extraída com EtOAc (2x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 75% EtOAc em hexano como eluente) para gerar 0,350 g (68%) do composto do título como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 5,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 5,8, 0,8 Hz, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H); LCMS (AA): (M+1) 316,0

Etapla 4b: 5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)tiofeno- 2-carbaldeído

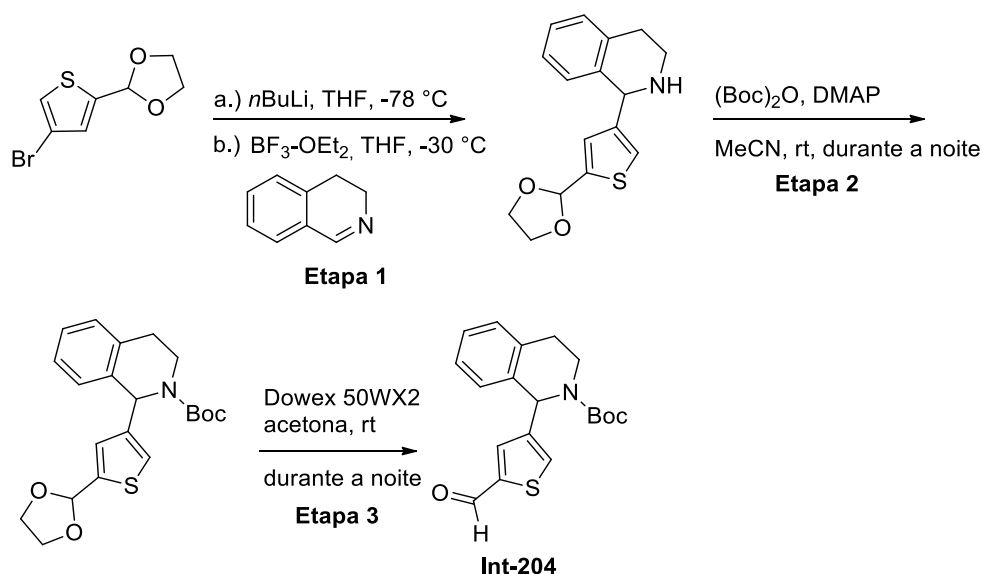
[00596] A uma solução de [5-cloro-4-(7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)-2-tienil]metanol (348,0 mg, 1,100 mmol) em DCM (40. 6 mL) foi adicionado MnO_2 (0,9568 g, 11,00 mmols) em ta e a reação foi agitada por 14 h sob argônio. A mistura foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta foi lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo e seco para gerar 291 mg do composto do

título como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 1H); LCMS (AA): (M+1) 314,0.

[00597] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito no **Exemplo 99** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Brometo, lactona (materiais de partida)	Produto (Int #)	Dados LC/MS
1	Int-4, Int-47	 Int-202	LCMS: (FA) M+1 249,0
2	Int-4, Int-48	 Int-203	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,07 – 3,89 (m, 2H), 1,63 (s, 3H).

Exemplo 100: 4-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-204



Etapa 1: 1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina

[00598] Uma solução de 3,4-di-hidroisoquinolina (500 mg, 3,81 mmols) em THF (15,4 mL) foi resfriada a -30°C . A esta solução foi adicionado sob gotejamento eterato trifluoreto de boro (0,53 mL, 4,19 mmols) a -30°C e a mistura foi agitada por 20 min. Em um frasco de 50 mL de 2 gargalos separado 2,50 M de n-BuLi em hexano (1,83 mL, 4,57 mmols) foi adicionado a -78°C seguido por uma solução de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,08 g, 4,57 mmols) em THF (10,0 mL). Após 5 min, suspensão de tiofeno litiado foi adicionada à solução acima de complexo di-hidroisoquinolina $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ a -78°C . A reação foi agitada por 20 min a -78°C e, então, extinta por adição de água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 5% MeOH em DCM). Todas as frações com R_f variando de 0,1 a 0,25 em TLC (5% MeOH em DCM, corante ni-hidrina) foram combinados para gerar 513 mg de uma mistura do composto do título e algumas impurezas como um sólido amorfo vermelho. Esta mistura foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapas 2: 1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

[00599] A mistura em bruto da etapa 1 foi dissolvida em MeCN (6,97 mL), na qual foi adicionado (Boc)₂O (1,25 g, 5,72 mmols) e N,N-dimetilaminopiridina (2,33 mg, 19,1 µmol) em ta. Após agitação por 2 h, a reação foi extinta por adição de água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc 2x. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 20% EtOAc em Hexano) para gerar 393 mg (27% por 2 etapas) do composto do título, ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,26 – 7,03 (m, 6H), 6,82 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,17 – 3,93 (m, 5H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,86 (m, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 9H); LCMS (FA): m/z = 388,3 (M+H).

Etapas 3 (Condições de reação A, como no**Exemplo 100): 1-(5-formil-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila**

[00600] A uma solução de 1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila (393 mg, 1,01 mmol) em acetona (7,72 mL) foram adicionados 500 mg de Dowex 50WX-2-200 (H)(resina ácida) e a mistura foi agitada por 18 h em ta. A reação foi filtrada por um funil de vidro sinterizado e a resina residual foi enxaguada com acetona várias vezes. Ao filtrado foi adicionado NaHCO₃ aquoso saturado (25,0 mL) e a mistura foi concentrada até metade do volume em vácuo. O resíduo foi diluído com EtOAc, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 15% EtOAc em Hexano)

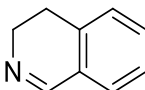
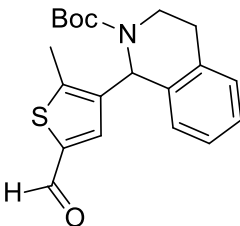
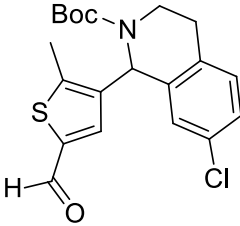
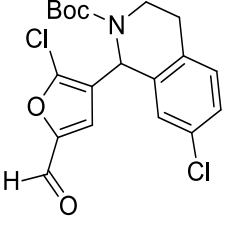
para gerar 319 mg (91%) do composto do título como um sólido amorfo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30 – 7,07 (m, 5H), 6,48 – 6,23 (br s, 1H), 4,09 – 3,88 (m, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

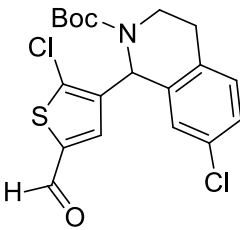
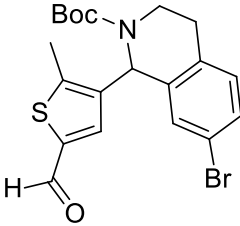
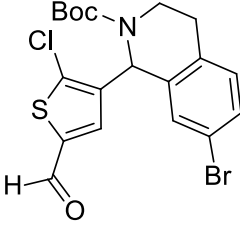
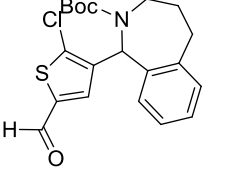
Condições alternativas para Etapa 3.

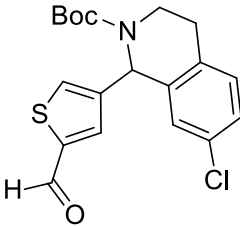
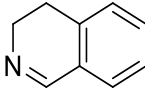
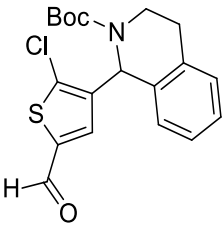
Condições de reação B (por exemplo, Entrada 2, abaixo): 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

[00601] A uma solução de 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila (7,30 g, 16,7 mmols) em metanol (200 mL) e água (20 mL) foi adicionada uma solução de HCl (4,00 mL, 130 mmols) em metanol (200 mL) e a reação foi agitada em ta por uma hora. A reação foi extinta via adição de 50 mL de NaHCO₃ saturado com agitação por 5 min. MeOH foi removido em vácuo e a mistura aquosa resultante foi diluída com EtOAc, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia de sílica-gel eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (4,55g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414,2

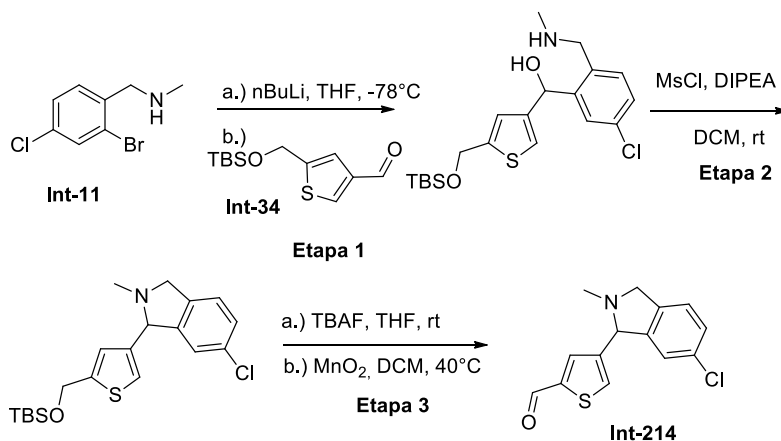
[00602] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito no **Exemplo 100** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Brometo, imina de partida)	Condições de reação para Etapa 3	Produto (Int #)	Dados de caracterização
1	Int-1, 	A	 Int-205	LCMS: (FA) M+1 358,2
2	Int-1, Int-50	B	 Int-206	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414,2
3	Int-3, Int-50	B	 Int-207	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,48 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 6,18 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Entrada	Brometo, imina de partida)	Condições de reação para Etapa 3	Produto (Int #)	Dados de caracterização
4	Int-2, Int-50	A	 Int-208	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).
5	Int-1, Int-51	B	 Int-209	LCMS: (FA) M+1 438,3
6	Int-2, Int-51	A	 Int-210	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,60 (s, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,87 (ddd, <i>J</i> = 16,4, 10,8, 5,6 Hz, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).
7	Int-2, Int-52	A	 Int-211	Mistura rotamérica gerou complexo espectro ¹ H RMN

Entrada	Brometo, imina de partida)	Condições de reação para Etapa 3	Produto (Int #)	Dados de caracterização
8	Int-5, Int-50	Realizado de modo análogo ao Exemplo 99, etapa 4	 Int-212	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,88 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,75 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).
9	Int-6, 	Realizado de modo análogo ao Exemplo 99, etapa 4	 Int-213	

Exemplo 101: 5-Cloro-4-(6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il)tiofeno-2- carbaldeído Int-214



Etapa 1: [5-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]{5-cloro-2-[(metilamino)metil]fenil}metanol

[00603] A uma solução de brometo **Int-11** (300,0 mg, 1,28 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de n-BuLi em hexano (1,02 mL, 2,56 mmols) a -78°C sob atmosfera de argônio e a mistura foi agitada por 30 min. À mistura foi adicionada sob gotejamento uma solução de aldeído **Int-34** (298 mg, 1,16 mmol) em THF (2,0 mL) a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de salmoura (50 mL) e extraída com EtOAc (70 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (24g, eluindo com 5% (5%MeOH:45%MeCN:48%DCM:2%NH₄OH) em DCM a 100% (5%MeOH:45%MeCN:48%DCM:2%NH₄OH), 35mL/min fluxo) para gerar 166mg (33%) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,16 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,82 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapas 2: 1-[5-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil]-6-cloro-2-metilisoindolina

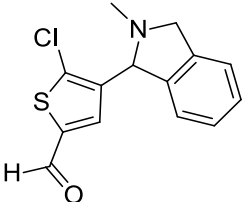
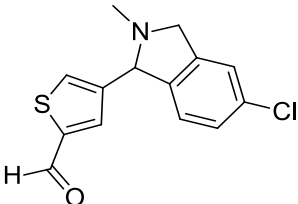
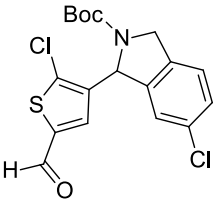
[00604] A uma solução de [5-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-3-tienil][5-cloro-2-[(metilamino)metil]fenil]metanol (560 mg, 1,29 mmol) em DCM (13,3 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,34 mL, 1,94 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (155 mg, 1,36 mmol) a 0°C sob atmosfera de argônio e a mistura foi agitada por 30min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (60mL) e extraída com DCM (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (24g, eluindo com 10% EtOAc em DCM, 40 mL/min fluxo) para gerar 432 mg (85%) de produto como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ

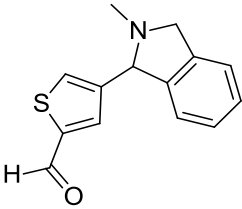
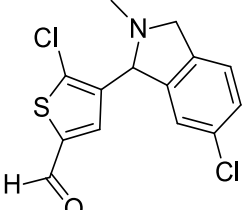
7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,81 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,22 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapla 3: 5-Cloro-4-(6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il)tiofeno-2- carbaldeído

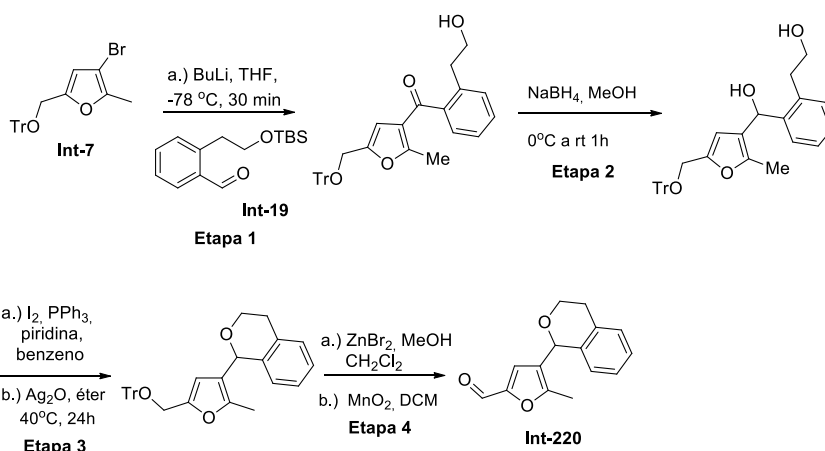
[00605] Etapa 3 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 99**, etapa 4 a partir dos materiais de partida apropriados.
LCMS: (FA) M+1 278,0

[00606] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito no **Exemplo 101** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Brometo, aldeído (materiais de partida)	Produto (Int #)	Dados LC/MS
1	Int-13, Int-35	 Int-215	LCMS: (FA) M+1 278,3
2	Int-12, Int-34	 Int-216	LCMS: (FA) M+1 278,3
3	Int-14, Int-35	 Int-217	LCMS: (FA) M+1 398,0

Entrada	Brometo, aldeído (materiais de partida)	Produto (Int #)	Dados LC/MS
4	Int-13, Int-34	 Int-218	
5	Int-11, Int-35	 Int-219	LCMS: (FA) M+1 314,1

Exemplo 102: 4-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-furaldeído Int-220



Etapas 1, 2 e 3: 1-{2-Metil-5-[(tritolóxi)metil]-3-furil}-3,4-di-hidro-1H-isocromeno

[00607] Etapas 1, 2 e 3 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 99**, etapas 1, 2 e 3 começando a partir brometo **Int-7** e aldeído **Int-19**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 – 7,31 (m, 12H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

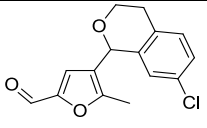
Etapla 4a: [4-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-furil]metanol

[00608] A uma solução de 1-{2-metil-5-[(tritolóxi)metil]-3-furil}-3,4-di-hidro- 1H-isocromeno (0,409 g, 0,841 mmol) em DCM (5,26 mL, 82,0 mmols) e metanol (0,876 mL, 21,6 mmols) foi adicionado dibrometo de zinco (0,946 g, 4,20 mmols) e a reação foi agitada em ta por 4 h. A reação foi extinta ao verter em NaHCO₃ aquoso saturado e, então, diluída com Et₂O (50 mL) e água (10 mL). Camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. Cromatografia foi realizada (12 g coluna, 0-50% EA:hex como eluente) para gerar 184 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,25 – 7,09 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

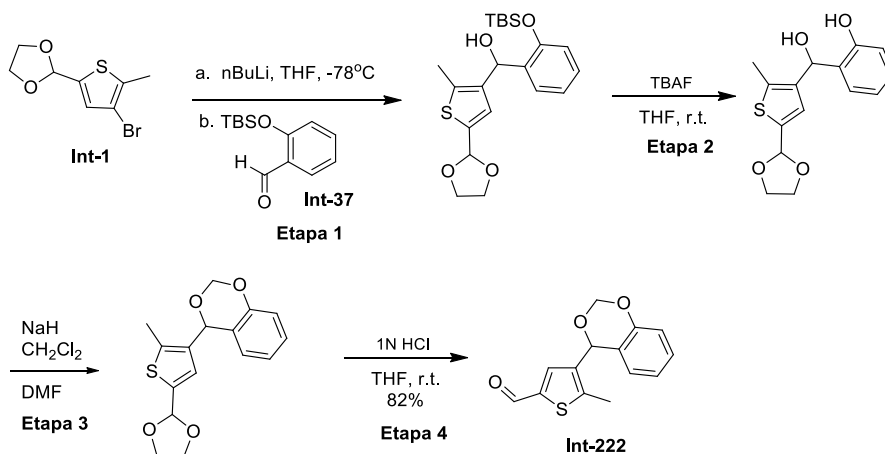
Etapla 4b: 4-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-furaldeído

[00609] Etapla 4b foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 99**, etapla 4b começando a partir do material de partida acima para gerar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,48 (s, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 2,89 – 2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

[00610] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito no **Exemplo 102** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Entrada	Brometo, aldeído de (materiais partida)	Produto (Int #)	Dados LC/MS
1	Int-7, Int-15	 Int-221	LCMS: (FA) M+1 314,1

Exemplo 103: 4-(4H-1,3-Benzodioxin-4-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-222



Etapas 1 e 2: 2-[[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidróxi)metil}fenol

[00611] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97**, etapas 1 e 2 começando a partir de brometo **Int-1** e aldeído Int-37. LCMS (FA): $m/z = 293,1$ (M+H).

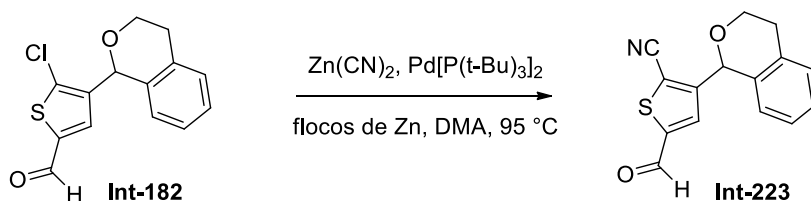
Etapas 3: 4-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-4H-1,3-benzodioxina

[00612] Em um recipiente de reação vedável, A uma solução de 2-[[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidróxi)metil}fenol (1,45 g, 4,96 mmols) em DCM (30,4 mL, 475 mmols) e DMF (60,8 mL, 786 mmols) foi adicionado NaH 60% em óleo mineral (0,800 g, 20,0 mmols). O recipiente foi vedado e a mistura foi aquecida com agitação em temperatura de banho de 35°C durante a noite. Após resfriamento até ta, a solução foi cuidadosamente vertida sobre 150 mL de NaHCO₃ aquoso saturado e diluída com 100 mL de DCM. Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 1 x DCM (100 mL). Camadas orgânicas combinadas foram lavadas 2 x salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar o composto do título (1,94 g) que foi usada sem outra purificação. LCMS (FA): $m/z = 305,0$ (M+H).

Etapas 4: 4-(4H-1,3-Benzodioxin-4-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

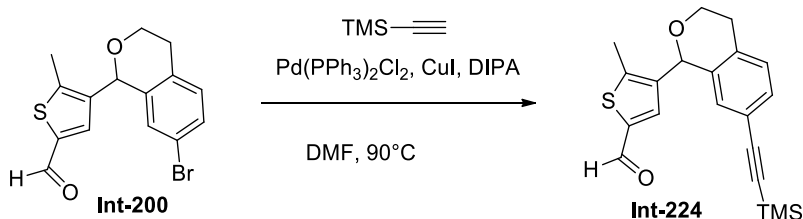
[00613] Etapa 4 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97**, etapa 4 começando a partir do material de partida acima. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,74 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,64 – 2,58 (m, 3H).

Exemplo 104: 3-(3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-formiltiofeno-2-carbonitrila Int-223



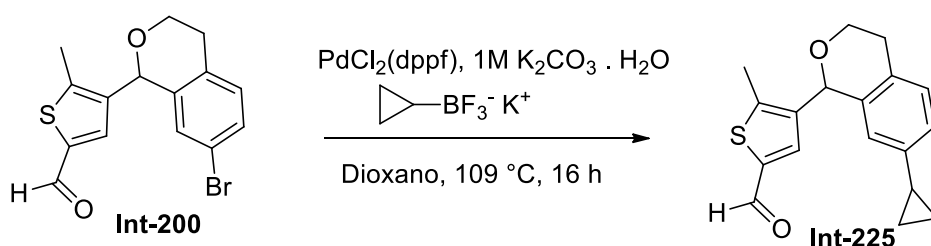
[00614] Um tubo de microondas foi carregado com aldeído **Int-182** (1,25 g, 4,48 mmols), N,N-dimetilacetamida (15 mL), cianeto de zinco (0,395 g, 3,36 mmols) e flocos de zinco (58,6 mg, 0,897 mmol) e, então, desgaseificado por borbulhamento de nitrogênio. A este foi adicionado bis(tri- t -butilfosfina)paládio(0) (229 mg, 0,448 mmol), o recipiente foi vedado e a reação foi aquecida em um banho de óleo a 90°C por 18 h. A reação foi resfriada até 25°C e vertida em NaHCO_3 saturado e água. Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi purificado via cromatografia em coluna eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como uma espuma amarela, 609mg (40%). LCMS: (AA) $M+1$ 270,0

Exemplo 105: 5-Metil-4-{7-[(trimetilsilil)etnil]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il}tiofeno-2-carbaldeído Int-224



[00615] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com bis(trifenilfosfina)paládio(II) cloreto (208,1 mg, 0,2965 mmol), iodeto de cobre(I) (56,47 mg, 0,2965 mmol) e trifenilfosfina (311,1 mg, 1,186 mmol). À mistura foi adicionada uma solução de brometo **Int-200** (2,0 g, 5,9 mmols) em DMF (20,1 mL) seguido por N,N-di-isopropilamina (20,1 mL). À mistura foi adicionado (trimetilsilil)acetileno (1,257 mL, 8,896 mmols) via seringa e a reação foi aquecida com agitação a 90°C por 4 h. A mistura de reação foi transferida em um funil de separação com EtOAc (60mL). A camada orgânica foi lavada com 0,5N HCl seguido por solução 1N de LiCl e, então, seca sobre Na₂SO₄. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel eluindo com 0-40% EtOAc em hexano para gerar 1,9 g (90%) de composto alvo como um sólido amorfo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 0,21 (s, 9H).

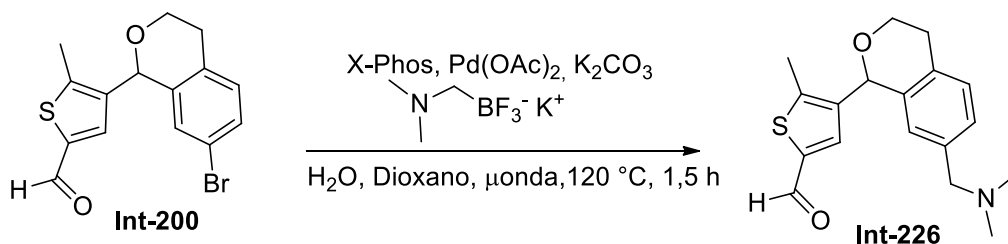
Exemplo 106: 4-(7-Ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-225



[00616] Um frasco de fundo redondo de 500 ml foi carregado com brometo de **Int-200** (1,5 g, 4,4 mmols), de ciclopropiltrifluoroborato de potássio (1,32 g, 8,90 mmols), 1,00 M de carbonato de potássio em água (13,3 mL, 13,3 mmols) complexo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (1:1) (363 mg, 0,445 mmol) e 1,4-dioxano (40,0 mL). A mistura foi agitada a 100°C por 16h. A mistura de reação foi extinta com água, as camadas

foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (20mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel eluindo com 0-40% EtOAc em hexano para gerar 921 mg (70%) do composto do título como um óleo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,18 – 4,12 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,62 – 0,50 (m, 2H). LCMS (FA): m/z 299,5 (M+1).

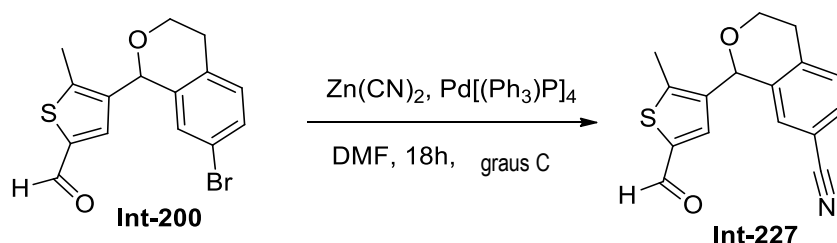
Exemplo 107: 4-{7-[(Dimetilamino)metil]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il}-5-metiltofeno-2-carbaldeído Int-226



[00617] Uma solução de brometo **Int-200** (880 mg, 2,6 mmols), acetato de paládio(II) (10 mg, 0,05 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (45 mg, 0,094 mmol), [(dimetilamino)metil] (trifluoro)borato(1-) de potássio (645,87 mg, 3,9142 mmols) e carbonato de potássio (720 mg, 5,2 mmols) em 1,4-dioxano (10 ml) e água (10 ml) foi agitada em refluxo por 16 h sob argônio. A mistura de reação foi deixada resfriar em ta e os voláteis foram removidos em vácuo. A mistura aquosa resultante foi extraída 2 x EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel eluindo com usando 0-20% MeOH em DCM para gerar 741 mg (90%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,69 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H),

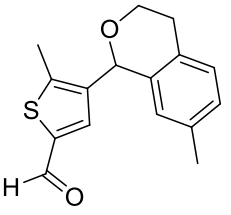
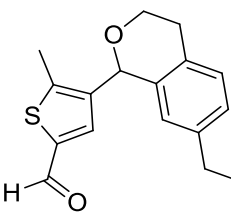
6,69 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). LCMS (FA): m/z 316,0 (M+1).

Exemplo 108: 1-(5-Formil-2-metil-3-tienil)-3,4-di-hidro-1H-isocromeno-7-carbonitrila Int-227

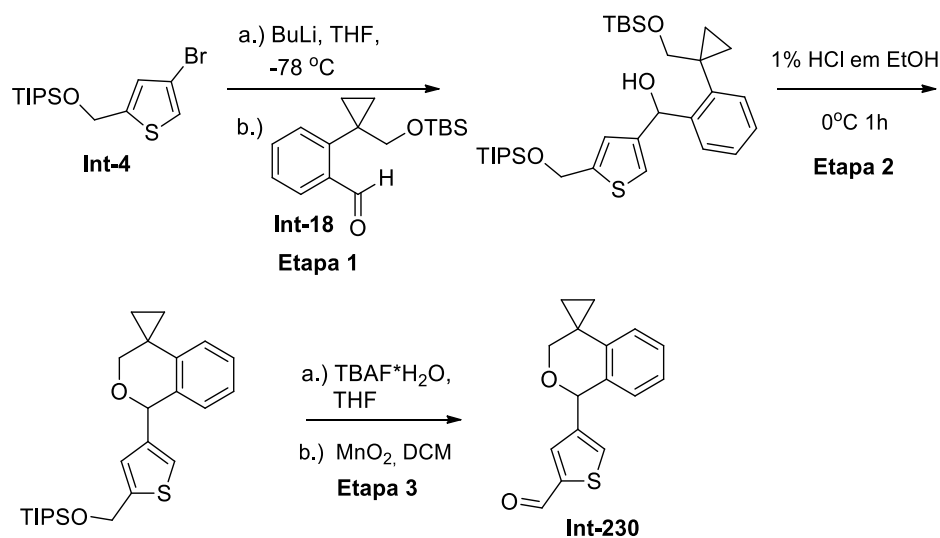


[00618] Um tubo de microondas foi carregado com brometo de **Int-200** (2,00 g, 5,93 mmols), DMF (7 mL) e cianeto de zinco (0,42 g, 3,6 mmols) e o recipiente foi desgaseificado borbulhando nitrogênio. Tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (0,548 g, 0,474 mmol) foi, então, adicionado, o recipiente foi vedado e a mistura foi aquecida em um banho de óleo a 80°C por 90 min. Após resfriamento até temperatura ambiente, a mistura foi vertida em saturado NaHCO₃, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um sólido branco remanescente (1,27g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,76 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,33 – 4,15 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,60 (s, 3H).

[00619] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir de organoreagente de zinco na Etapa 2 usando o solvente e temperatura listados.

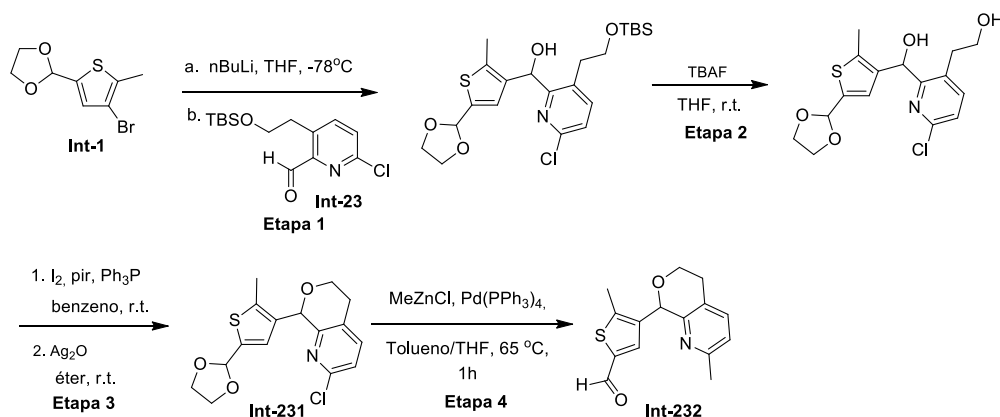
Etapas 2 organozinco, solvente, temperatura	Produto	Dados LC/MS
Cloreto de Metilzinco, THF, 60°C	 Int-228	LCMS (FA): m/z 273,1 (M+1)
Dietilzinco, THF, 60°C	 Int-229	LCMS (FA): m/z 287,1 (M+1)

Exemplo 109: 4-(1'H-Spiro[ciclopropano-1,4'-isocromen]-1'-il)tiofeno-2-carbaldeído Int-230



[00620] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 96**, etapas 1 e 2 começando a partir de brometo de **Int-4** e aldeído **Int-18**, usando 1% HCl em etanol no lugar de TFA para Etapa 2. Etapa 3 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 99**, Etapa 4. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 1,14 – 1,04 (m, 2H), 1,00 – 0,91 (m, 2H).

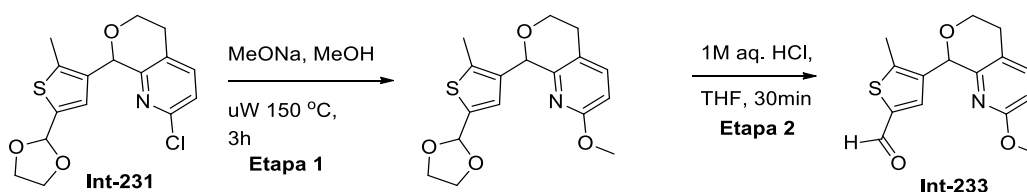
Exemplo 110: 2-Cloro-8-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridina Int-231 e 5-Metil-4-(2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)tiofeno-2-carbaldeído Int-232



[00621] Etapas 1, 2 e 3 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97**, etapas 1, 2 e 3 começando a partir de brometo de Int-1 e aldeído **Int-23** para gerar 2-cloro-8-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridina **Int-231**. Etapa 4 foi realizada como a seguir: Em um frasco de fundo redondo de 100mL equipado com a condensador de refluxo, A uma solução de cloropiridina **Int-231** (569 mg, 1,68 mmol) em THF (12,0 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (195 mg, 0,17 mmol) seguido por 2,0 M de MeZnCl em solução THF (1,68 mL, 3,37 mmols). A reação foi aquecida a 65°C por uma hora. Tolueno (6,00 mL, 56,3 mmols) foi em seguida adicionado para a reação e a mistura foi aquecida a 65°C por uma hora, durante a qual um precipitado preto se formou. A reação foi resfriada até ta e diluída com salmoura e EtOAc. A mistura foi filtrada por uma almofada de Celite e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi concentrada em vácuo, o resíduo foi diluído com 1M HCl e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi

purificado via cromatografia em coluna (40g ISCO 30% EtOAc em hexanos isocráticos) para gerar 415 mg (90%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,84 (dq, J = 11,6, 4,1 Hz, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Exemplo 111: 4-(2-Metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-233



Etapa 1: 8-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridina

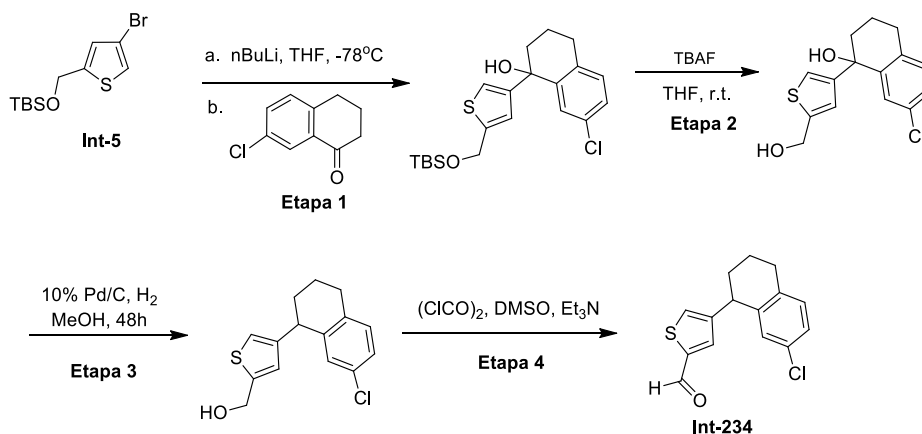
[00622] Uma suspensão de cloropirimidina **Int-231** (914 mg, 2,70 mmols) e metóxido de sódio (731 mg, 13,5 mmols) em metanol (12,0 mL, 296 mmols) foi purgada com argônio, tampada e agitada com irradiação de microondas a 150°C por 3 h. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com NH_4Cl saturado, água e DCM. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2x com DCM. Os orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (80g coluna, 20% EtOAc em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título (0,762g, 85%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,16 – 3,90 (m, 5H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 2: 4-(2-Metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

[00623] Etapa 4 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97**, etapa 4 começando a partir do material de partida acima

para gerar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,70 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,22 – 4,13 (m, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

Exemplo 112: 4-(7-Cloro-1,2,3,4-hidronaftalen-1-il)tiofeno-2-carbaldeído Int-234



[00624] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97**, etapas 1 e 2 começando a partir de brometo de **Int-5** e comercialmente disponível 7-cloro-1-tetralona. Etapas 3 e 4 foram realizadas como a seguir:

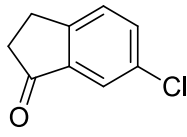
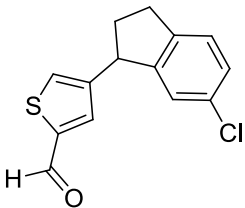
Etapas 3: [4-(7-Cloro-1,2,3,4-hidronaftalen-1-il)-2-tienil]metanol

[00625] Um frasco Parr foi carregado com [4-(7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2-tienil]metanol (o produto da etapa 2 acima, 0,512g, 1,74 mmol) e metanol (100 mL) e os conteúdos foram desgaseificados com nitrogênio. 10% paládio em carbono, (0,250 g) foi adicionado, o recipiente foi purgado com vácuo e carregado com gás hidrogênio e a mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio a 53 psi por 48h. Mistura foi filtrada por Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. Resíduo bruto foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título, 0,192g (40%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 4,81 – 4,72 (m, 2H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 2H).

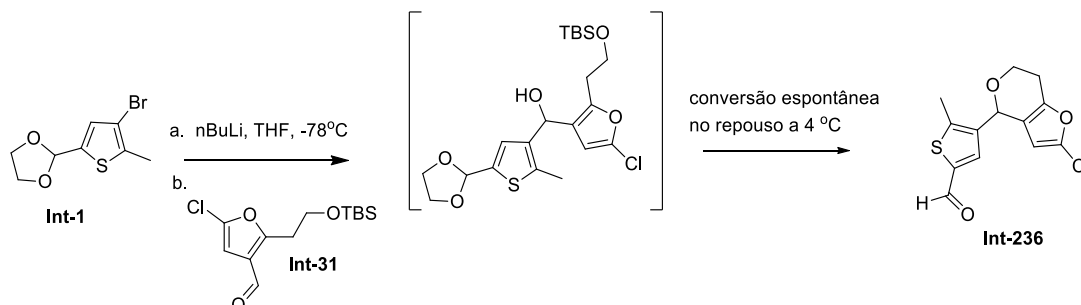
Etapas 4: 4-(7-Cloro-1,2,3,4-hidronaftalen-1-il)tiofeno-2-carbaldeído

[00626] Um frasco de fundo redondo de 100 mL sob nitrogênio foi carregado com DCM (4,89 mL) e cloreto de oxalil (0,182 mL, 2,15 mmols) e os conteúdos foram resfriados até -60°C. Dimetil sulfoxido (0,333 mL, 4,69 mmols) foi adicionado sob gotejamento com agitação, seguido por uma solução de [4-(7-cloro-1,2,3,4-hidronaftalen-1-il)-2-tienil]metanol (0,545 g, 1,95 mmol) em DCM (2,51 mL) em uma corrente lenta. A reação foi agitada por 10 min a -60°C. Trietilamina (1,36 mL, 9,77 mmols) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até ta. A mistura foi vertida em NaHCO₃ saturado, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com DCM. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como um óleo amarelo (0,489g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,89 – 9,81 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 1H), 1,97 – 1,69 (m, 3H).

[00627] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito no **Exemplo 112** começando a partir dos materiais de partida apropriados:

Brometo, cetona (materiais partida)	de	Produto (Int #)	Dados LC/MS
 Int-5,		 Int-235	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H).

Exemplo 113: 4-(2-Cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-236

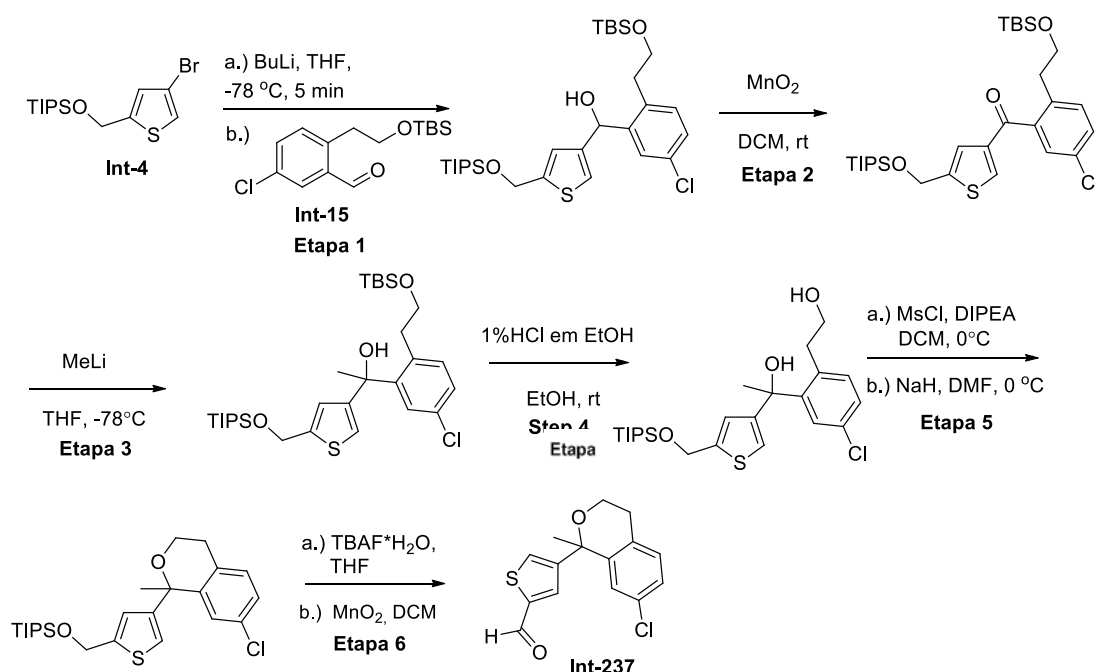


4-(2-Cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

[00628] A um frasco de fundo redondo de 100 mL e 3 gargalos seco em forno foi adicionado brometo de Int-3 (459,7 mg, 1,845 mmol) e THF (7,19 mL). A solução foi resfriada até -78°C sob argônio. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,7949 mL, 1,987 mmol) foi adicionado sob gotejamento, mantendo a temperatura abaixo -70°C e a mistura resultante foi agitada por 10 min. Uma solução de aldeído **Int-31** (410,0 mg, 1,419 mmol) em THF (1,80 mL) foi adicionada e a solução resultante foi agitada por 10 min a -78°C . A reação foi extinta com água e deixada aquecer até ta. A mistura bifásica foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 30% EtOAc em Hexano) para obter o intermediário [2-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-cloro-3-furil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-metanol (352 mg, 54%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,85 – 3,79 (m, 2H), 3,30 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,02 – 2,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 441/443. Este intermediário foi armazenado no refrigerador por 63 h, durante o qual o óleo se tornou laranja e análise LC/MS indicou que destilação espontânea, ciclização e desproteção de acetal ocorreram. O óleo

laranja foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 25% EtOAc em Hexano) para gerar 143 mg (36%) de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído como um sólido esbranquiçado, ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,58 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 283,0/285,0.

Exemplo 114: 4-(7-Cloro-1-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il) tiofeno-2-carbaldeído Int-237



[00629] Etapa 1 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 98**, etapa 1 começando a partir de brometo Int-4 e aldeído Int-15 para gerar [2-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)-5-clorofenil](5-{{(tri-isopropilsilil)óxi}metil}-3-tienil)metanol. Etapas 2-6 foram realizadas como a seguir:

Etapa 2: [2-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)-5-clorofenil](5- {{(tri-isopropilsilil)óxi}metil}-3-tienil)metanona

[00630] A uma solução de [2-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)-5-clorofenil](5-{{(tri-isopropilsilil)óxi}metil}-3-tienil)metanol (950 mg, 1,67 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado MnO_2 (1,45 g, 16,7 mmols) em

ta e a mistura foi agitada por 16 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro foi enxaguada com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (80g, eluindo com 0% EtOAc em hexano por 3min então gradiente para 5% EtOAc em Hexano, 50mL/min fluxo) para gerar 722mg (76%) do composto do título como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 18H), 0,76 (s, 9H), -0,13 (s, 6H).

Etapla 3: 1-[2-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-5-clorofenil]- 1-(5-[[tri-isopropilsilil]óxi]metil)-3-tienil)etanol

[00631] A uma solução de [2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]etil)-5-clorofenil](5-[[tri-isopropilsilil]óxi]metil)-3-tienil)metanona (720 mg, 1,27 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado sob gotejamento 1,6 M de MeLi em solução Et₂O (0,87 mL, 1,40 mmol) a -78°C sob atmosfera de argônio e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de água (80mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (80mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (40g, eluindo com 5% EtOAc em Hexano, 40mL/min fluxo) para gerar 351mg (47%) de produto como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,18 – 1,03 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 18H), 0,80 (s, 9H), -0,09 (s, 6H).

Etapla 4: 1-[5-Cloro-2-(2-hidroxietil)fenil]-1-(5-[[tri-isopropilsilil]óxi

]metil}-3-tienil)etanol

[00632] A uma solução de 1-[2-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-clorofenil]-1-(5-{[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-3-tienil)etanol (340 mg, 0,58 mmol) em EtOH (5,0 mL, 85,6 mmols) foi adicionado 1% HCl em solução EtOH (5,00 mL, 0,60 mmol) em ta e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50 mL) e concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada água e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (24g, eluindo com 20% EtOAc em Hexano, 40 mL/min fluxo) para gerar 218mg (80%) do composto do título como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,53 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,14 – 1,03 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 18H).

Etapas 5: {[4-(7-Cloro-1-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il)-2-tienil]metóxi}(tri-isopropil)silano

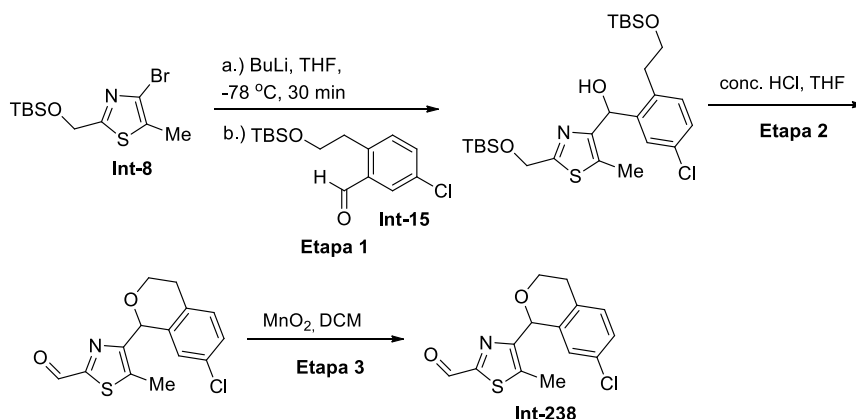
[00633] A uma solução de 1-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)fenil]-1-(5-{[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-3-tienil)etanol (180 mg, 0,38 mmol) em DCM (5,0 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,13 mL, 0,77 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (32,7 uL, 0,42 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de água (60 mL) e extraída com DCM (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi dissolvido em DMF (2,0 mL) e a mistura foi resfriada até 0°C. NaH 60% em óleo mineral (30,7 mg, 0,77 mmol) foi adicionado à solução a 0°C e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de água (50 mL), as camadas foram

separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (24g, eluindo com 0% EtOAc em hexano por 2 min então gradiente a 10% EtOAc em hexano durante 15 min, 40 mL/min fluxo) para gerar 68mg (39%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,87 (ddd, J = 11,6, 5,9, 3,0 Hz, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 2,99 (ddd, J = 16,2, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 16,4, 3,3 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,19 – 1,10 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 18H).

Etapas 6: 4-(7-Cloro-1-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il) tiofeno-2-carbaldeído

[00634] Etapa 6 foi realizada de modo análogo ao descrito no Exemplo 35, Etapa 4 para fornecer o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 11,6, 5,7, 3,4 Hz, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,01 (ddd, J = 15,9, 9,8, 5,8 Hz, 1H), 2,69 (dt, J = 16,4, 3,6 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H).

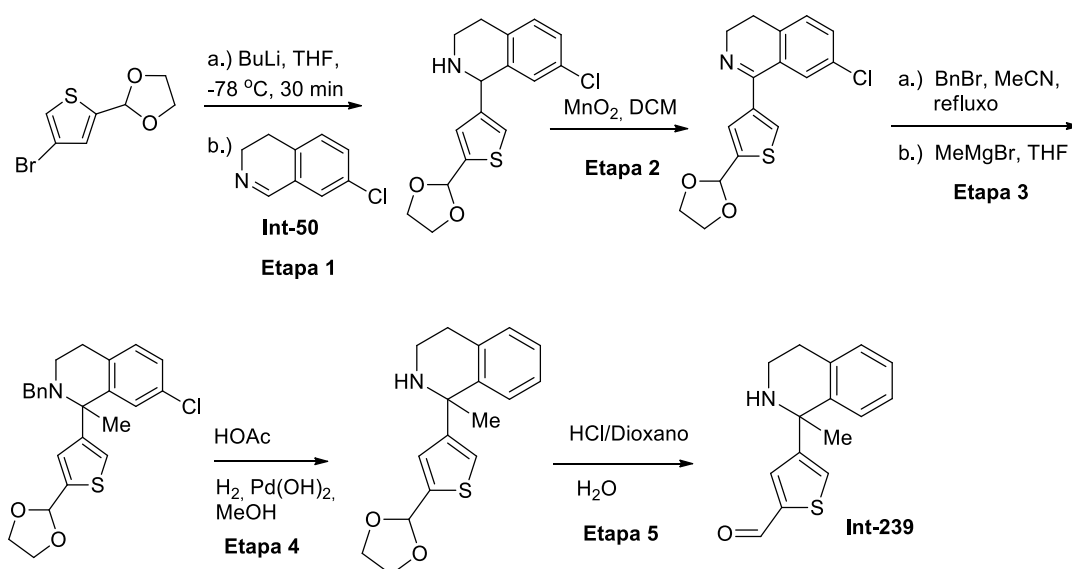
Exemplo 115: 4-(7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído Int-238



[00635] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 96**, começando a partir de brometo Int-8 e aldeído Int-15

usando HCl/THF no lugar de TFA para Etapa 2. Etapa 3 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 99**, etapa 4b para gerar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

Exemplo 116: 4-(1-Metil-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)tiofeno-2-carbaldeído Int-239



Etapas 1 e 2: 7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina

[00636] Etapa 1 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 100**, etapa 1 começando a partir de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano e imina **Int-50** como materiais de partida. Etapa 2 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 99**, etapa 4b. LCMS (FA) $M+1$ 320.

Etapa 3: 2-Benzil-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolina

[00637] A uma solução de 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina (0,173 g, 0,541 mmol) em CH_3CN (20,0 mL, 383 mmols) foi adicionado brometo de benzila (0,120 g, 0,703 mmol) e a solução foi agitada em refluxo por 2 horas. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi suspenso em THF (30,0 mL, 3,70E2 mmol).

3,00 M de brometo de metilmagnésio em éter (0,541 mL, 1,62 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em ta por 3 horas. Extinta ao verter em 30 ml de solução de NH₄Cl saturado, então extraída com 30 ml EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por coluna flash (40g, eluente 20-100% EtOAc em Hexano) para fornecer o composto do título (0,143 g, 62%). LCMS (AA) M+1 426

Etapla 4: 1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolina

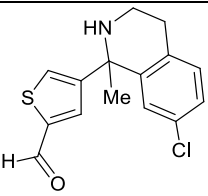
[00638] A uma solução de 2-benzil-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolina (0,722 g, 1,69 mmol) em metanol (40,0 mL, 987 mmols) e ácido acético (1,00 mL, 17,6 mmols) foi adicionado 0,20g 20% hidróxido de paládio e a mistura de reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (pressão em balão) durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por coluna flash (40g, eluente 20-100% EtOAc em Hexano) para fornecer o composto do título (138 mg, 24%). LCMS (AA) M+1 302.

Etapla 5: (1-Metil-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)tiofeno-2-carbaldeído

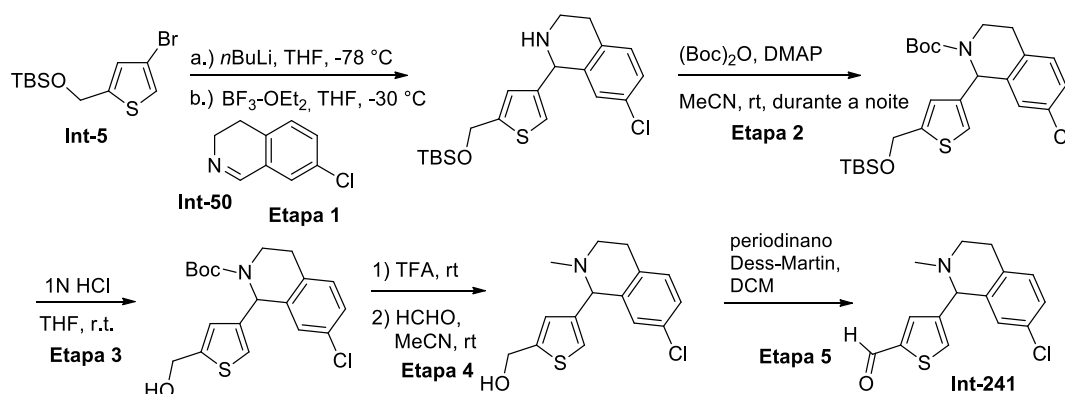
[00639] A uma solução de 1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolina (0,1108 g, 0,3676 mmol) em água (1,0 mL, 56 mmols) foi adicionado ácido toluenossulfônico (15,0 mL, 93,2 mmols) e a reação foi agitada em ta por uma hora. A reação foi vertida em 50 ml de água e extraída duas vezes com 20 ml DCM. Camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20 ml de solução de NaHCO₃ saturado, então secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para gerar o composto do título (75 mg, 80% de rendimento). LCMS (AA) M+1 258.

[00640] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo

análogo ao descrito no **Exemplo 116**, exceto que a Etapa 4 não foi realizada:

Entrada	Produto (Int #)	Dados LC/MS
1	 Int-240	LCMS (AA) M+1 292

Exemplo 117: 4-(7-Cloro-2-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)tiofeno-2-carbaldeído Int-241



Etapas 1, 2 e 3: 7-cloro-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

[00641] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 100**, etapas 1 e 2 começando a partir de Int-5 e imina Int-50. Etapa 3 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 97**, etapa 4. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,14 – 7,02 (m, 3H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

Etapa 4: [4-(7-Cloro-2-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)-2-tienil]metanol

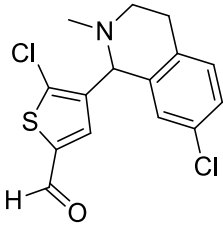
[00642] Uma solução de 7-cloro-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila (220 mg, 0,58 mmol) em TFA (4,00 mL, 51,9 mmols) foi agitada por 5 min em ta e, então, concentrada em vácuo. O resíduo foi azeotropado com tolueno duas

vezes e o resíduo foi seco sob alto vácuo por duas hora. O resíduo foi dissolvido em CH₃CN (5,0 mL), em cujo ponto foi adicionado 10 M de formaldeído em solução aquosa (0,24 mL, 2,90 mmols) seguido por Triacetoxiboro-hidreto de sódio (246 mg, 1,16 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 30 min. A reação foi que extinta por adição de NaHCO₃ saturado (60 mL) e extraída com EtOAc (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (24 g, eluindo com 1% MeOH em DCM a 10% MeOH em DCM, 40 mL/min fluxo) para gerar 150 mg (88%) do composto do título como um sólido amorfo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,14 – 7,02 (m, 3H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

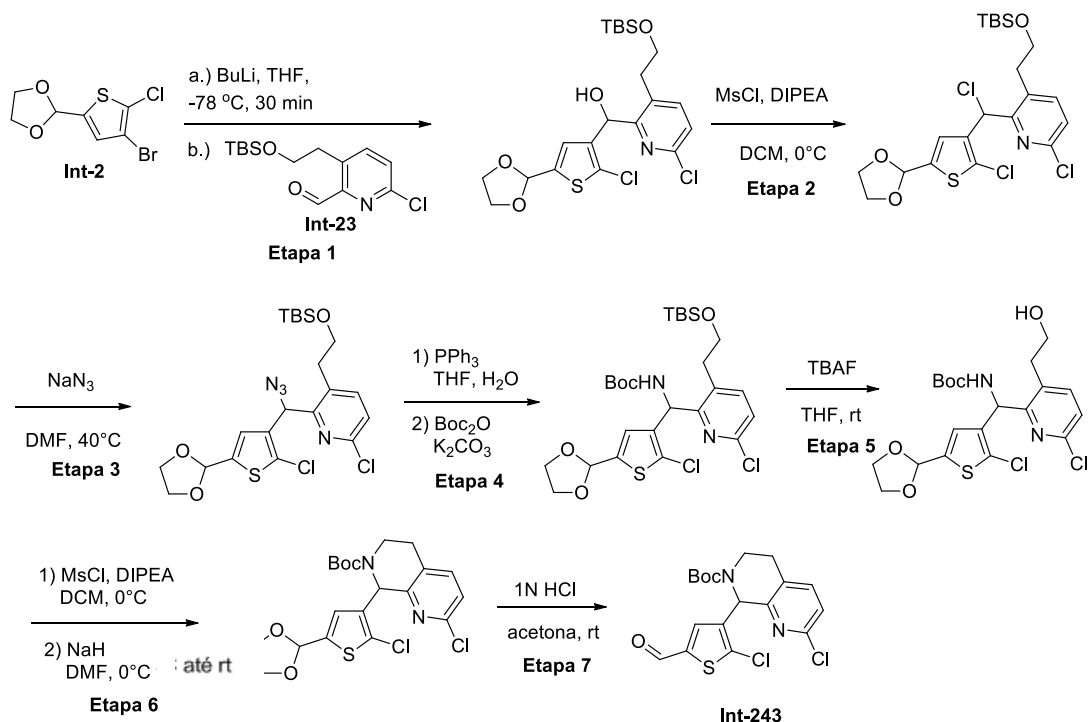
Etapla 5: 4-(7-Cloro-2-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)tiofeno-2-carbaldeído

[00643] A uma solução de [4-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)-2-tienil]metanol (145 mg, 0,49 mmol) em DCM (3,0 mL) foi adicionado periodinano Dess-Martin (314 mg, 0,74 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50 mL) e extraída com DCM (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (24g, eluindo com 10% EtOAc em DCM por 5 min então gradiente para 30% EtOAc em DCM, 40 mL/min fluxo) para gerar 80mg (60%) do composto do título como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 292,3 (M+H).

[00644] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito no **Exemplo 117**, começando com brometo **Int-6**:

Entrada	Produto (Int #)	Dados LC/MS
1	 Int-242	LCMS (FA): m/z = 326,2 (M+H)

Exemplo 118: 2-cloro-8-(2-cloro-5-formil-3-tienil)-5,8-di-hidro-1,7-naftiridina-7(6H)-carboxilato de terc-butila Int-243



Etapa 1: [3-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)-6-cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol

[00645] Etapa 1 foi realizada de modo análogo ao descrito no **Exemplo 96**, etapa 1 começando a partir de **Int-2** e aldeído **Int-23**. As etapas restante foram realizadas como a seguir:

Etapa 2: 3-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)-6-cloro-2-{cloro[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}piridina

[00646] A uma solução de [3-(2-{{terc-butyl(dimetil)silil}óxi}etil)-6-

cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (270 mg, 0,55 mmol) em DCM (6,0 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,14 mL, 0,83 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (44,7 uL, 0,58 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por 16 h. A reação foi extinta por adição de água (50 mL) e extraída com DCM (50 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (24g, eluindo com 10% EtOAc em hexanos, 40 mL/min fluxo) para gerar 231 mg (82%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 2H), 3,86 (dt, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,11 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

Etapla 3: 2-{Azido[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-cloropiridina

[00647] A uma solução de 3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-cloro-2-{cloro[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}piridina (225 mg, 0,44 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionada azida sódica (43,1 mg, 0,66 mmol) em ta e a reação foi agitada por uma hora a 40°C. A reação foi extinta por adição de água (50 mL) e extraída com hexano:EtOAc (1:1) solução (50 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (24g, eluindo com 5% EtOAc em Hexano, 40mL/min fluxo) para gerar 222 mg (97%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,76 (dt, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,58 (dt, J = 10,1, 6,7 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,12 (s, 3H), -0,14

(s, 3H).

Etapa 4: {[3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}carbamato de terc-butila

[00648] A uma solução de 2-{azido[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-cloropiridina (1,52 g, 2,95 mmols) em THF (20,0 mL) foi adicionada água (2,00 mL, 111 mmols) seguido por PPh₃ (850 mg, 3,24 mmols) em ta e a reação foi agitada por 11 h. À mistura foi adicionado K₂CO₃ (611 mg, 4,42 mmols) seguido por Boc₂O (965 mg, 4,42 mmols) em ta e a mistura resultante foi agitada por 12 h. A reação foi extinta por adição de água (100 mL) e extraída com EtOAc (100 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (80g, eluindo com 5% EtOAc em hexano por 15min então gradiente a 30% EtOAc em hexano durante 10min, 40mL/min fluxo) para gerar 1,62g (93%) do composto do título como um sólido amorfo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 2,95 – 2,77 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,79 (s, 9H), -0,10 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

Etapa 5: {[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][6-cloro-3-(2-hidroxietil)piridin-2-il]metil}carbamato de terc-butila

[00649] A uma solução de {[3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}carbamato de terc-butila (190 mg, 0,32 mmol) em THF (5,0 mL) foi adicionado TBAF hidrato (108 mg, 0,387 mmol) em ta e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (12g, eluindo com 50% EtOAc em hexano por 5 min então gradiente para 80% EtOAc em hexano

durante 10min, 40mL/min fluxo) para gerar 148 mg (97%) do composto do título como um sólido amorfo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

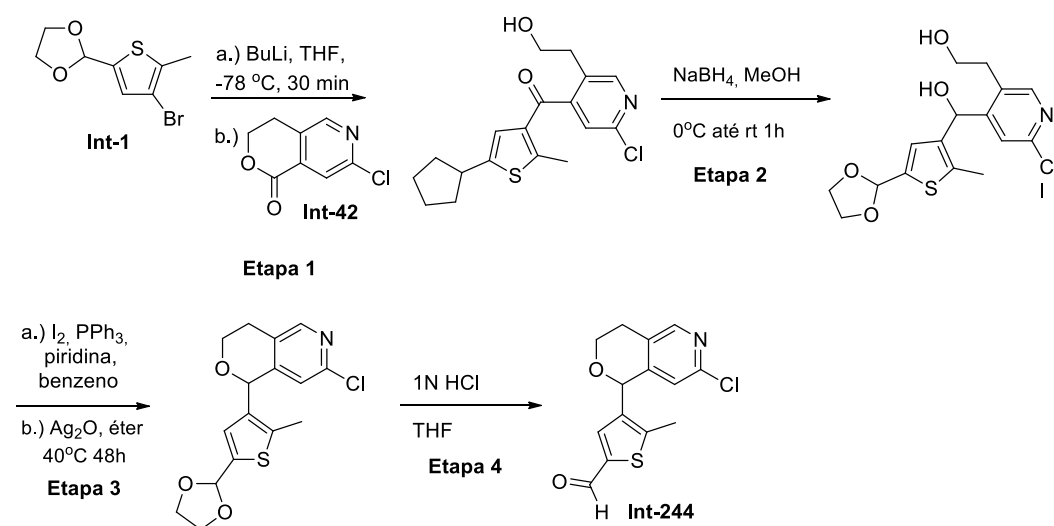
Etapla 6: 2-cloro-8-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-di-hidro-1,7-naftiridina-7(6H)-carboxilato de terc-butila

[00650] A uma solução de {[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][6-cloro-3-(2-hidroxietil)piridin-2-il]metil}carbamato de terc-butila (500 mg, 1,05 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,37 mL, 2,10 mmols) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,09 mL, 1,16 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por 10 min. A reação foi extinta por adição de água (100 mL) e extraída com DCM (100 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMF (7,0 mL) e, então, NaH 60% em óleo mineral (63,1 mg, 1,58 mmol) foi adicionado à solução a 0°C. A reação como agitada por 18 h em temperatura ambiente. A reação foi extinta por adição de água (100 mL) e extraída com EtOAc (100 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (Gold 40g, eluindo com 20% EtOAc em Hexano, 35mL/min fluxo) para gerar 445mg (93%) do composto do título como um sólido amorfo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapla 7: 2-cloro-8-(2-cloro-5-formil-3-tienil)-5,8-di-hidro-1,7-naftiridina-7(6H)-carboxilato de terc-butila

[00651] A uma solução de 2-cloro-8-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-di-hidro-1,7-naftiridina-7(6H)-carboxilato de terc-butila (470 mg, 1,03 mmol) em acetona (18,8 mL) foi adicionado 1,0 M de HCl em água (5,00 mL, 5,00 mmols) em ta e a reação foi agitada por 15 h. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50 mL) e a mistura foi concentrada em vácuo. A mistura aquosa resultante foi transferida a um funil de separação e extraída com EtOAc (100 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (40g, eluindo com 30% EtOAc em hexano por 10min então gradiente para 50% EtOAc em hexano durante 10min, 40mL/min fluxo) para gerar 411mg (97%) do composto do título como um sólido amorfo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

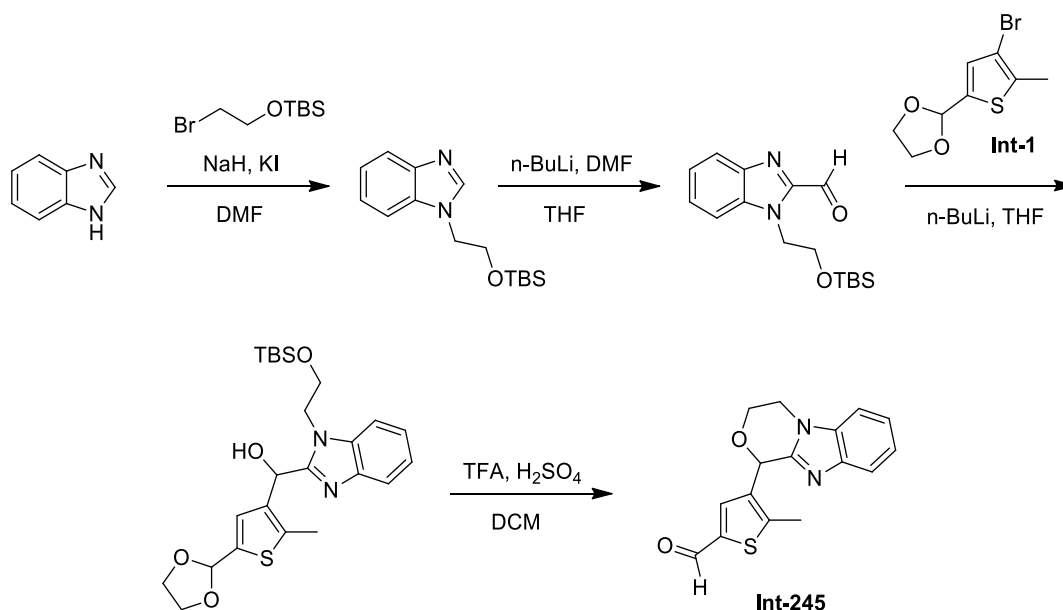
Exemplo 119: 5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)tiofeno- 2-carbaldeído Int-244



[00652] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao descrito no **Exemplo 98**, Etapas 1 e 2 começando a partir dos materiais de partida apropriados Int-1 e Int-42. Etapas 3 e 4 foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 97**, etapas 3 e 4 para gerar o composto do

título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,10 (ddd, $J = 11,5, 5,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,87 (ddd, $J = 11,5, 9,3, 4,1$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 15,2, 9,3, 5,5$ Hz, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

Exemplo 120: 4-(3,4-Di-hidro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-245



Etapas 1: 1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-1H-benzimidazol

[00653] Em um frasco de fundo redondo foi adicionado 1H-benzimidazol (0,802 g, 6,78 mmols) dissolvido em DMF (20,0 mL) e hidreto de sódio (0,543 g, 13,57 mmols) foi lentamente adicionado à solução a 0°C. Iodeto de potássio (3,38 g, 20,35 mmols) e (2-bromoetóxi)-terc-butildimetilsilano (Int 1, 2,91 mL, 13,57 mmols) foram adicionados. A uma suspensão e a reação foi aquecida a 40°C durante a noite. Metanol (3 mL) foi adicionado para extinguir a reação e a solução foi vertida em água. Esta foi, então, extraída usando EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (40g coluna, 30-100% EtOAc/Hex durante 15 min) para gerar 1,15 g (61%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 – 7,91 (m,

1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 4,42 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapla 2: 1-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)-1H-benzimidazol-2-carbaldeído

[00654] Em um frasco 1-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-1H-benzimidazol (1,05 g, 3,80 mmols) foi dissolvida em THF (100,0 mL) e resfriada até -78°C . Uma solução de 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (2,28 mL, 5,70 mmols) foi adicionado via seringa a -78°C . DMF (0,833 g, 11,39 mmols) foi, então, adicionado à solução a -78°C . A reação foi agitada por 30 min e, então, ácido acético (0,684 g, 11,39 mmols) em 1mL de THF foi adicionado para extinguir a reação. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (80g coluna, 0-50% EtOAc/Hex) para gerar 0,823 g (71%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,36 (s, 1H), 8,15 (dt, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,81 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 4,96 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapla 3: [1-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)-1H-benzimidazol-2-il][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

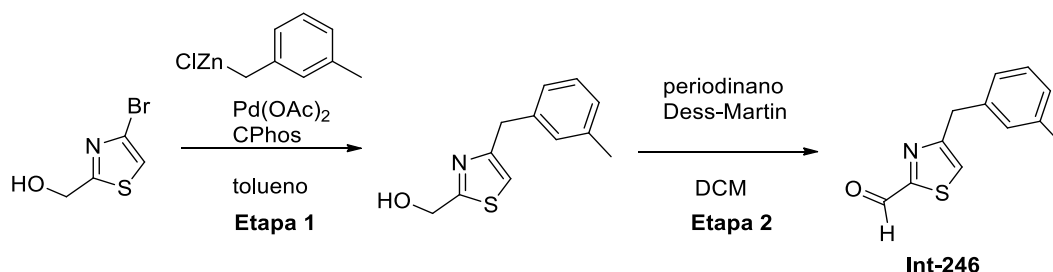
[00655] Uma solução de 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,95 mL, 4,88 mmols) foi adicionado A um frasco e dissolvido em THF (60,0 mL). A mistura foi resfriada até -78°C e 1-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-1H-benzimidazol-2-carbaldeído (0,825 g, 2,71 mmols) dissolvido em THF (10,0 mL) foi adicionado à solução rapidamente. A solução resultante agitada por 5 min, então 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (0,945 g, 3,79 mmols) foi adicionado à solução a -78°C . A reação agitada por 30 min, então extinta com uma solução de NH_4Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc (3X) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (40g coluna, 0-100%

EtOAc/Hex durante 15 min) para gerar 0,732 g (57%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 475,2 (M+H).

Etapa 4: 4-(3,4-Di-hidro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

[00656] [1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)-1H-benzimidazol-2-il][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (0,721 g, 1,52 mmol) foi dissolvida em DCM (3,0 mL). TFA (10,0 mL, 130 mmols) foi adicionado à solução e a reação foi agitada por 30 min em ta. Então 98% H₂SO₄ (4 mL) foi adicionado para a reação e a mistura resultante foi agitada em ta por 6 h. A solução foi vertida em água e extraída com DCM (3X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de NaHCO₃ saturado e a camada orgânica foi concentrada até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (40g coluna, 50-100% EtOAc/Hex durante 15 min) para gerar 0,187 g (41%) do composto do título. LCMS (AA): m/z = 299,0 (M+H).

Exemplo 121: 4-(3-Metilbenzil)-1,3-tiazol-2-carbaldeído. Int-246



Etapa 1: [4-(3-Metilbenzil)-1,3-tiazol-2-il]metanol.

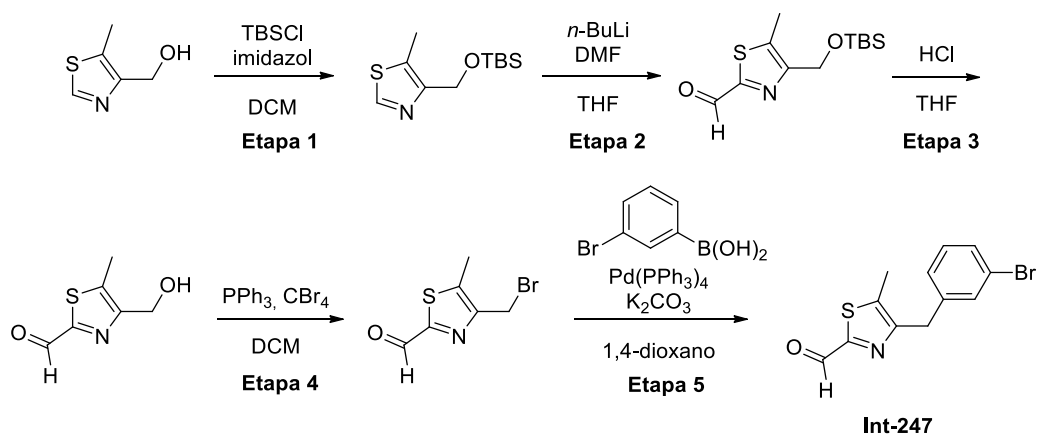
[00657] Um tubo de reação de microondas foi carregado com (4-bromo-tiazol-2-il)-metanol (300 mg, 1,55 mmol), Pd(OAc)₂ (24,3 mg, 0,11 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenil (CPhos) (74,3 mg, 0,17 mmol) e os conteúdos foram dissolvidos em tolueno (5,0 mL). Este recipiente de reação foi purgado com argônio e, então, vedado com tampa. A esta mistura foi adicionado sob gotejamento 0,5 M de 3-metilbenzilzinco cloreto em THF (7,73 mL, 3,87 mmols) em ta e a mistura resultante foi agitada por 4 h em temp ambiente. A reação foi diluída com

EtOAc e a camada orgânica foi lavada com 0,5 N HCl seguido por água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20 % - 50 % EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 94 mg (28 %) do composto do título como óleo pegajoso amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,59 – 2,50 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Etapas 2: 4-(3-Metilbenzil)-1,3-tiazol-2-carbaldeído.

[00658] A uma solução de [4-(3-metilbenzil)-1,3-tiazol-2-il]metanol (170 mg, 0,78 mmol) em DCM (10,0 mL) foi adicionado periodinano Dess-Martin (493 mg, 1,16 mmol) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄. A suspensão foi filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 157 mg (93 %) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)

Exemplo 122: 4-(3-Bromobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído Int-247



Etapas 1: 4-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)metil-5-metil-1,3-tiazol.

[00659] A uma solução de (5-metiltiazol-4-il)metanol (431 mg, 3,34 mmols) em DCM (10,0 mL) foi adicionado imidazol (341 mg, 5,00 mmols) seguido por TBSCl (553 mg, 3,67 mmols) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de 0,5 M HCl e a mistura foi extraída com DCM (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 507 mg do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,52 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Etapa 2: 4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído.

[00660] A uma solução de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol (455 mg, 1,87 mmol) em THF (15,0 mL) foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,79 mL, 1,96 mmol) a -78°C sob atmosfera de argônio e a mistura foi agitada por uma hora. À mistura foi adicionado DMF (0,16 mL, 2,06 mmols) a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 360 mg do composto do título como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,87 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Etapa 3: 4-(Hidroximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído.

[00661] A uma solução de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído (360 mg, 1,33 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionado 3,0 M de HCl (0,72 mL, 2,16 mmols) e a mistura foi agitada por uma hora em ta. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (60% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 112 mg do composto do título como sólido incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,88 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,46 – 2,07 (br s, 1H).

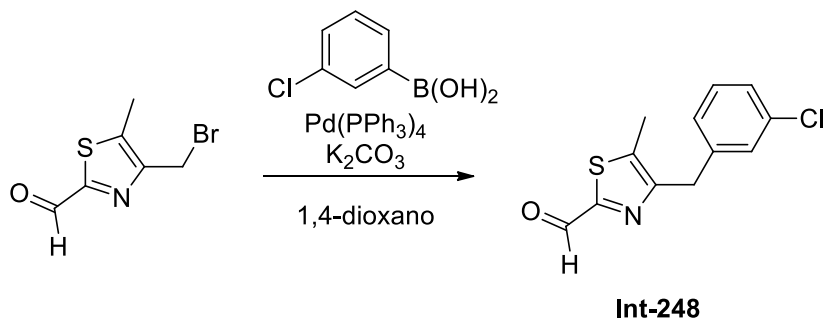
Etapas 4: 4-(Bromometil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído.

[00662] A uma solução de 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído (542 mg, 3,45 mmols) em DCM (15,0 mL) foi adicionado PPh_3 (1,09 g, 4,14 mmols) seguido por CBr_4 (1,37 g, 4,14 mmols) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 493 mg do composto do título como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

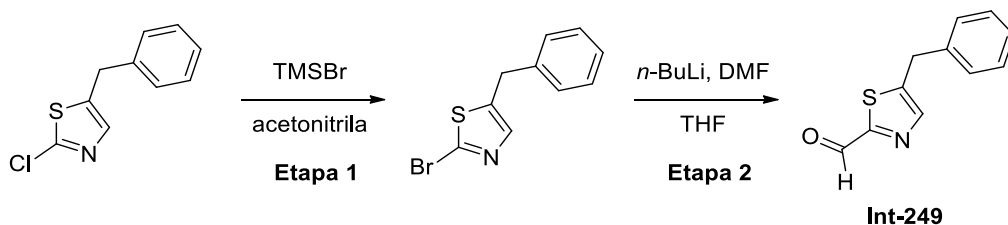
Etapas 5: 4-(3-Bromobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído.

[00663] Um frasco de reação em microondas foi carregado com 4-(bromometil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído (493 mg, 2,24 mmols), ácido 3-bromofenilborônico (562 mg, 2,69 mmols), K_2CO_3 (619 mg, 4,48 mmols) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (129 mg, 0,11 mmol). Ao frasco foi adicionado 1,4-dioxano (16,4 mL) seguido por água (3,3 mL) em ta. Após o frasco ter sido vedado com tampa sob atmosfera de argônio, a reação foi aquecida a 70°C por 90 min em um banho de óleo. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na_2SO_4 . A suspensão foi filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) seguido por HPLC preparativa para gerar 237 mg do composto do título como óleo amarelo claro. LCMS (FA): $m/z=298,1$ (M+H).

Exemplo 123: 4-(3-Clorobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído

Int-248**Etapa 1: 4-(3-Clorobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído.**

[00664] Um frasco de reação em microondas foi carregado com 4-(bromometil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído (225 mg, 1,02 mmol), ácido 3-clorofenilborônico (192 mg, 1,23 mmol), K_2CO_3 (283 mg, 2,05 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (59,1 mg, 0,05 mmol). Ao frasco foi adicionado 1,4-dioxano (7,5 mL) seguido por água (1,5 mL) em ta. Após o frasco ter sido vedado com tampa sob atmosfera de argônio, a reação foi aquecida a 70°C por uma hora. A reação foi extinta por adição de água e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na_2SO_4 . A suspensão foi filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 151mg (56 %) do composto do título como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,87 (s, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Exemplo 124: 5-Benzil-1,3-tiazol-2-carbaldeído. Int-249**Etapa 1: 5-Benzil-2-bromo-1,3-tiazol.**

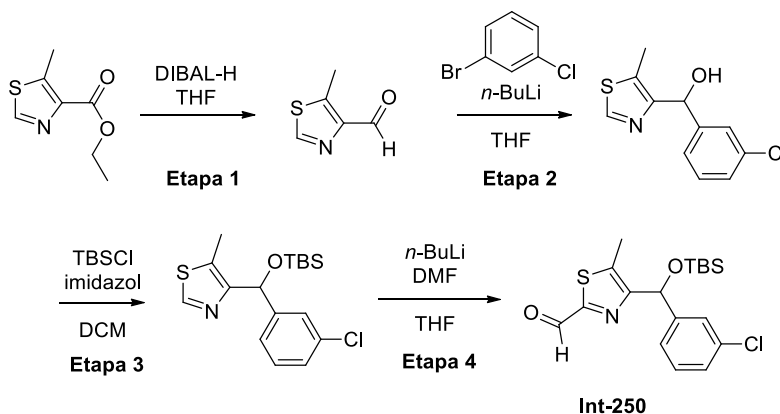
[00665] Bromotrimetilsilano (2,20 mL, 17 mmols) foi adicionado A uma solução de 5-benzil-2-cloro-1,3-tiazol (0,70 g, 3,30 mmols) em

MeCN (10,0 mL). A solução foi aquecida a 60°C durante a noite. O solvente foi, então, removido via evaporação rotativa. O sólido resultante foi lavado com 1N NaOH e o sólido foi coletado via filtração. O sólido foi lavado com água então seco no forno durante a noite para gerar 780 mg (92%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,43 – 7,16 (m, 6H), 4,10 (s, 2H).

Etapa 2: 5-Benzil-1,3-tiazol-2-carbaldeído.

[00666] A uma solução de 5-benzil-2-bromo-1,3-tiazol (250 mg, 0,98 mmol) em THF (10,0 mL) foi adicionado sob gotejamento 2,5 M de *n*-BuLi em hexano (0,43 mL, 1,08 mmol) a -78°C sob uma atmosfera de argônio e a solução marrom resultante foi mantida a -78°C por 30 min. À mistura foi adicionada sob gotejamento uma solução de DMF (0,76 mL, 9,84 mmols) em THF (1,00 mL). Após 30 min, a reação foi extinta com NH_4Cl saturado. Esta mistura foi deixada aquecer até ta e agitada. Esta foi diluída com água e camada aquosa foi, então, extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0 % - 30 % EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 157 mg (78%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 5H), 4,24 (s, 2H).

Exemplo 125: 4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído. Int-250



Etapla 1: 5-Metiltiazol-4-carbaldeído.

[00667] A uma solução de 5-metiltiazol-4-carboxilato de etila (794 mg, 5,05 mmols) em THF (21,6 mL) foi adicionado sob gotejamento 1,0 M de DIBAL-H em tolueno (5,56 mL, 5,56 mmols) sob uma atmosfera de argônio a -78°C e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi extinta com água (12,4 mL) a -78°C. A reação foi aquecida até ta. A reação foi vertida em 300 mL de sal de Rochelle saturado em água e diluída com EtOAc. As camadas foram agitadas em conjunto por uma hora. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 642 mg (54 %) do composto do título como óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,22 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 2,83 (s, 3H).

Etapla 2: rac-(3-Clorofenil)(5-metil-1,3-tiazol-4-il)metanol.

[00668] 3-Clorobromobenzeno (0,65 mL, 5,50 mmols) em THF (24 mL) foi resfriado a -78°C sob uma atmosfera de argônio. À solução foi adicionada sob gotejamento 2,5 M de *n*-BuLi em hexano (2,31 mL, 5,78 mmols) e a solução foi deixada agitar a -78°C por 30 min. À mistura foi adicionada uma solução de 5-metiltiazol-4-carbaldeído (350 mg, 2,75 mmols) em THF (12,3 mL) e a reação foi agitada a -78°C por uma hora. A mistura resultante foi extinta com NH₄Cl saturado e diluída com EtOAc e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 660 mg (56 %) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,70 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 2,51 (s, 3H). LCMS (FA): 241,9 (M + 1).

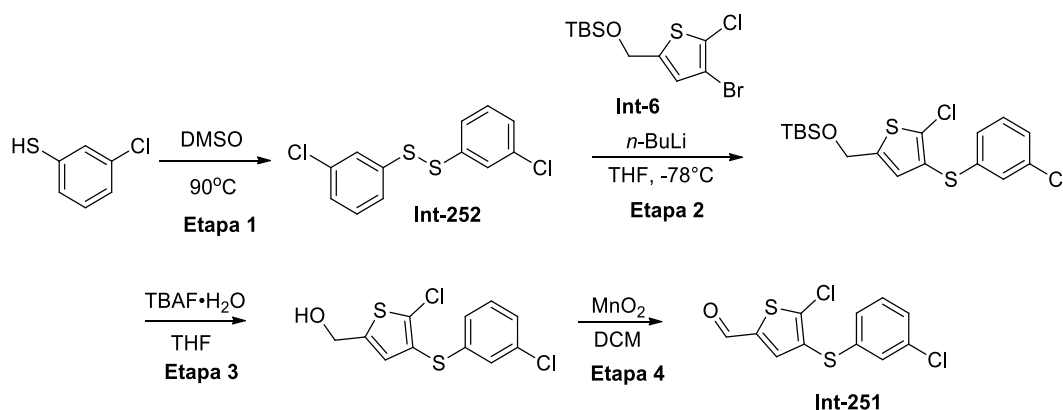
Etapla 3: rac-4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol.

[00669] A uma solução de rac-(3-clorofenil)(5-metil-1,3-tiazol-4-il)metanol (372 mg, 1,55 mmol) em DCM (10,0 mL) foi adicionado imidazol (279 mg, 4,10 mmols) seguido por TBSCI (257 mg, 1,71 mmol) em ta e a reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 549 mg (74 %) do composto do título como óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,07 (s, 3H).

Etapla 4: rac-4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldeído

[00670] A uma solução de rac-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol (405 mg, 1,14 mmol) em THF (9,0 mL) foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,48 mL, 1,20 mmol) a -78°C sob atmosfera de argônio e a mistura foi agitada por 15 min. À mistura foi adicionado DMF (0,10 mL, 1,29 mmol) a -78°C e a mistura resultante foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado e extraída com Et₂O (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 437 mg (87 %) do produto como um óleo incolor limpo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,88 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,05 (s, 3H).

Exemplo 126: 5-Cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]tiofeno-2-carbaldeído Int-251



Etapa 1: Dissulfeto de bis(3-clorofenila) Int-252

[00671] Uma solução de 3-clorotiofenol (3,74 g, 25,8 mmols) em DMSO (1,83 mL, 25,8 mmols) foi agitada e aquecida a 90°C por 4 horas sob argônio. A reação foi resfriada até ta. A reação foi, então, diluída com EtOAc, lavada com água (2x), salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo para gerar 3,66 g (98%) do composto do título como um óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H).

Etapa 2: terc-Butil({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metóxi)dimetilsilano

[00672] Em frasco de fundo redondo de 100 mL e 3 gargalos [(4-bromo-5-cloro-2-tienil)metóxi](terc-butil)dimetilsilano (Int-6, 0,268 g, 0,784 mmol) foi dissolvido em THF (6,700 mL) sob uma atmosfera de argônio e a solução foi resfriada a -78°C. À solução foi adicionada sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,345 mL, 0,862 mmol) e a solução amarela foi agitada por 30 mins a -78°C. À mistura foi adicionado dissulfeto de bis(3-clorofenila) (0,338 g, 1,18 mmol) em uma quantidade mínima de THF e a reação foi agitada por 15mins. A reação foi, então, extinta por adição de NH₄Cl saturado (100 mL) e a reação foi aquecida até ta. A mistura foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O óleo amarelo foi

purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0% a 5% EtOAc em Hexano) para gerar 454 mg de composto do título impuro como um óleo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,21 – 7,10 (m, 3H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,76 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

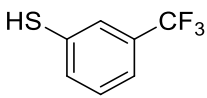
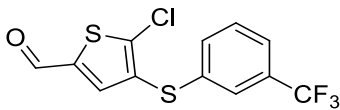
Etapla 3: {5-Cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metanol

[00673] A uma solução de terc-butil({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metóxi)dimetilsilano (496,0 mg, 1,223 mmol) em THF (18,1 mL) foi adicionada uma solução de TBAF hidrato (512,8 mg, 1,835 mmol) em THF (5,43 mL) em ta e a solução amarela foi agitada por 1h. A reação foi extinta por adição de água (20mL) e extraída com EtOAc (25mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0% a 50% EtOAc em Hexano) e, então, repurificado (0 a 25% EtOAc em Hexano) para gerar 273 mg (73%) do composto do título como um óleo amarelo turvo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 5,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 5,8, 0,9 Hz, 2H); LCMS (AA): m/z = 272,9 (M-OH)

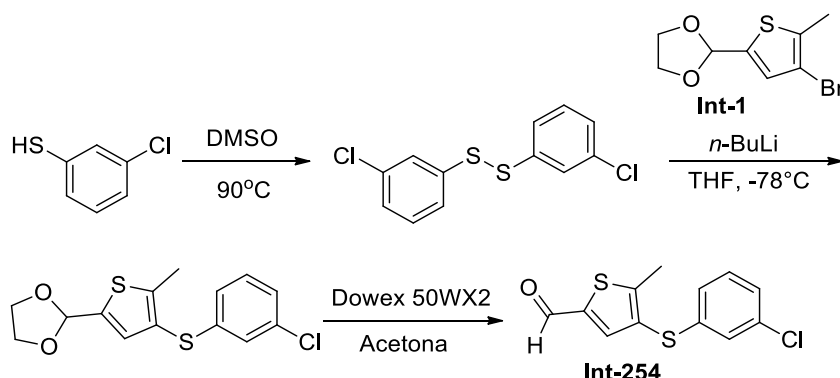
Etapla 4: 5-Cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]tiofeno-2-carbaldeído

[00674] A uma solução de {5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metanol (270,5 mg, 0,9288 mmol) em DCM (34,24 mL) foi adicionado MnO_2 (807,5 mg, 9,288 mmols) e a reação foi agitada por 3 hr em ta. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e enxaguada com EtOAc várias vezes. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 10% EtOAc em Hexano) para gerar 0,229 g (85%) do composto do título como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 3H), 7,16 – 7,11 (m, 1H).

[00675] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir do tiol de partida listado na Etapa 1:

Material de partida tiol	Produto	Dados de caracterização
	 Int-253	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H).

Exemplo 127: 4-[(3-Clorofenil)sulfanil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-254



Etapas 1 e 2: 2-[4-(3-Clorofenil)sulfanil]-5-metil-2-tienil]-1,3-dioxolano

[00676] Etapas 1 e 2 foram realizadas de modo análogo ao Exemplo 126, etapas 1 e 2. Etapa 3 foi realizada como a seguir:

Etapa 3: 4-[(3-Clorofenil)sulfanil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

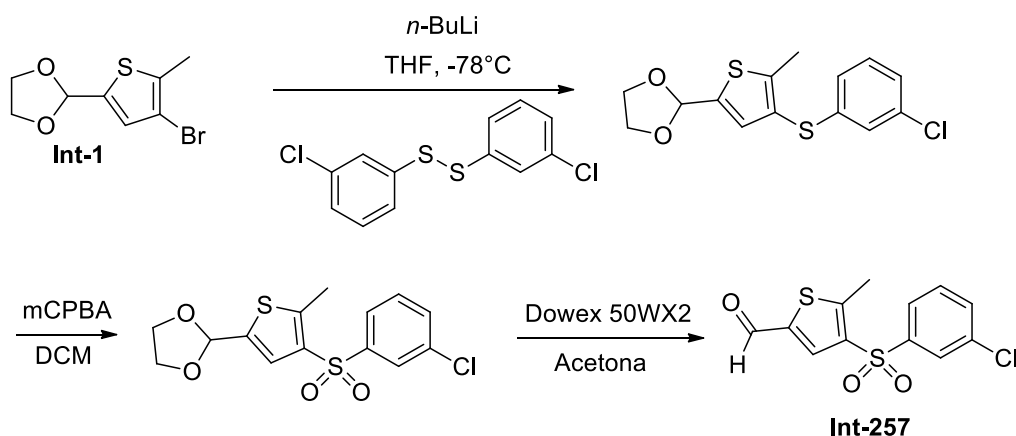
[00677] Dowex 50WX2-200 (H) (2,5 g) foi adicionado a uma solução de 2-[4-[(3-clorofenil)sulfanil]-5-metil-2-tienil]-1,3-dioxolano (2,5 g, 8,0 mmols) em acetona (84,3 mL, 1150 mmols) em ta. A reação foi deixada agitar por 16 hr. A reação foi filtrada para remover resina sólida e o filtrado foi lavado com acetona, então concentrada até

secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0-60-100% EtOAc em Hexano) para gerar 2,0 g (93%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 7,06 – 7,03 (m, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).

[00678] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados usando um método análogo ao descrito acima começando a partir do tiol de partida listado:

Material de partida	Produto	Dados de caracterização
	 Int-255	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).
	 Int-256	^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Exemplo 128: 4-[(3-Clorofenil)sulfonyl]-5-metil-2-tienil-carbaldeído Int-257



Etapas 1: 2-[4-(3-Clorofenil)sulfanil-5-metil-2-tienil]-1,3-dioxolano

[00679] Etapa 1 foi realizada de modo análogo ao Exemplo 127 etapa 2. Etapa 2 foi realizada como a seguir:

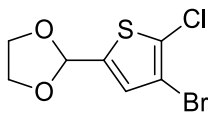
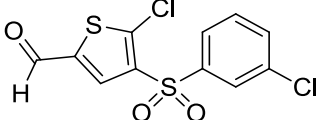
Etapa 2: 2-{4-[(3-Clorofenil)sulfonil]-5-metil-2-tienil}-1,3-dioxolano

[00680] A frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 2-{4-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-metil-2-tienil}-1,3-dioxolano (0,620 g, 1,98 mmol) em DCM (19 mL, 3,0E2 mmol) sob nitrogênio. A esta solução ácido m-cloroperbenzoico (1,02 g, 5,90 mmols) foi adicionado. A solução foi agitada em ta por 30 mins. A reação foi diluída com DCM e NaHCO₃ saturado foi adicionado. A mistura foi extraída com DCM (3X) e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0-25% EtOAc em hexanos) para gerar 0,680 g (99%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 345,1 (M+H)

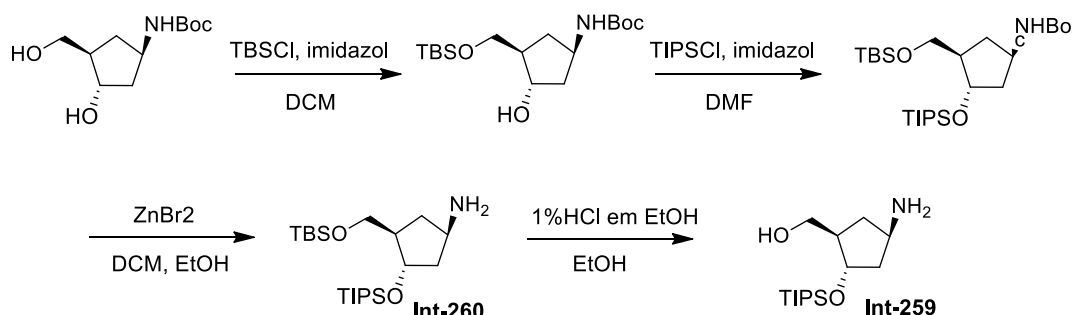
Etapa 3: 4-[(3-Clorofenil)sulfonil]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

[00681] Dowex 50WX2-200 (H) (0,605 g) foi adicionado a uma solução de 2-{4-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-metil-2-tienil}-1,3-dioxolano (0,635 g, 1,84 mmol) em acetona (19,4 mL, 264 mmols) em ta. A reação foi deixada agitar por 16 hr. A reação foi filtrada para remover resina sólida e o filtrado foi lavado com acetona, então concentrado até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0-60-100% EtOAc em hexanos) para gerar 0,525 g (95%) de produto. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,82 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 2,75 (s, 3H).

[00682] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir do tiofeno intermediário mostrado:

Tiofeno de partida	Produto	Dados de caracterização
 Int-2	 Int-258	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 9,81 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 – 7,98 (m, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H).

Exemplo 129: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}metanol Int-259



Etapas 1: [(1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato de terc-butila

[00683] Uma solução de [(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de terc-butila (4,0 g, 17 mmols) (para síntese de material de partida ver: Ober, M. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18143-18149.) e imidazol (1,4 g, 21 mmols) em DMF (40 mL) foi diluída com DCM (200 mL) e resfriada em um banho de gelo/água. *terc*-Butildimetilsililcloreto (2,9 g, 19 mmols) foi adicionado como uma solução em DCM (40 mL). A reação foi deixada aquecer até ta e agitada por 16 h. A reação foi extinta por adição de água (150 mL) e a mistura foi transferida para funil de separação. A camada orgânica foi coletada e a camada aquosa residual foi extraída com DCM (150

mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado em sílica-gel para fornecer o composto do título (5,21 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,73 (s, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 3,81 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,20 – 1,08 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapla 2: {(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}carbamato de terc-butila

[00684] A uma solução de [(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-hidroxíciclopentil]carbamato de terc-butila (3,8 g, 11 mmols) em DMF (57 mL) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado imidazol (2,25 g, 33 mmols) seguido por tri-isopropilclorosilano (4,7 mL, 22 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 61 h. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (150 mL) e extraída com EtOAc (200 mLx5). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica-gel para gerar o composto do título (5,13 g, 93%) como um óleo incolor. ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,90 (s, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 1H), 3,75 – 3,44 (m, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,96 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,31 – 1,13 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapla 3: (1R,3R,4S)-3-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentanamina Int-260

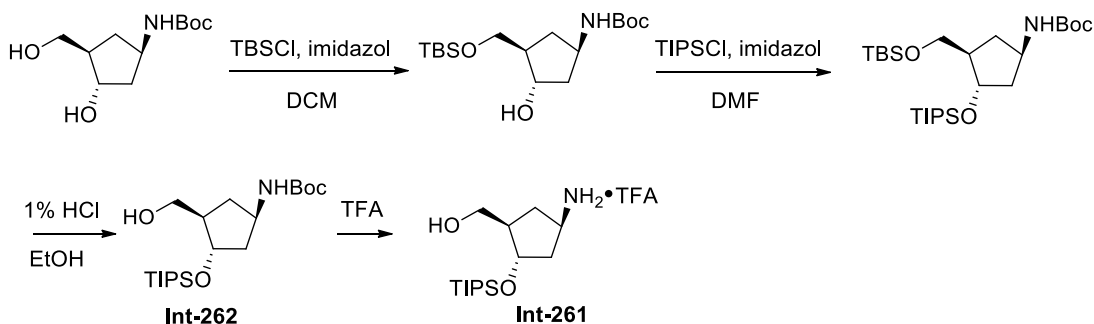
[00685] À solução de {(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}carbamato de terc-butila (1,5 g, 3,0 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado EtOH (0,38 mL, 6,6 mmols) seguido por brometo de zinco (5,4 g, 24 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 37 h. A reação foi extinta por adição de 1N NaOH (100 mL) e extraída com DCM (100 mL x5). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e,

então, secas sobre Na_2SO_4 . Após filtração, o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica-gel para gerar o composto do título (1,09 g, 91%) como um óleo incolor. LCMS (FA): $m/z = 402,6$ (M+H).

Etapa 4: {(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil} metanol

[00686] Um frasco de fundo redondo de 3L e 1 pescoço foi carregado com (1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentanamina (45,0 g, 112 mmols) e uma solução de 12 M de HCl em água (20,0 mL, 240 mmols) em etanol (2000 mL) foi adicionado. A reação foi agitada em ta por 3 h. A reação foi extinta por adição de uma solução de carbonato de sódio (26,7 g, 252 mmols) em água (130 mL), agitada 5 min, então concentrada. O resíduo foi azeotropado a partir de etanol várias vezes para gerar um sólido marrom. DCM (1000 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em ta durante a noite, filtrada para remover sólidos inorgânicos e o filtrado evaporado até secura. O Resíduo foi submetido a cromatografia flash em coluna (eluindo com DCM então 95 DCM/5 MeOH/0,5 NH_4OH) para gerar 26,6 g (83%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,22 – 4,15 (m, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 4H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,02 (s, 21H).

Exemplo 130: {(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metanol• $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ Int-261



Etapa 1: [(1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-hidro

xiclopentil]carbamato de terc-butila

[00687] Uma solução de [(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de terc-butila (4,0 g, 17 mmols) (para síntese de material de partida ver: Ober, M. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18143-18149.) e imidazol (1,4 g, 21 mmols) em DMF (40 mL) foi diluída com DCM (200 mL) e resfriada em um banho de gelo/água. *terc*-Butildimetilsililcloroeto (2,9 g, 19 mmols) foi adicionado como uma solução em DCM (40 mL). A reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi extinta por adição de água (150 mL) e a mistura foi transferida para funil de separação. A camada orgânica foi coletada e a camada aquosa residual foi extraída com DCM (150 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado em sílica-gel para fornecer o composto do título (5,21 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,73 (s, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 3,81 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,20 – 1,08 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapas 2: {(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi]ciclopentil]carbamato de terc-butila

[00688] A uma solução de [(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato de terc-butila (3,8 g, 11 mmols) em DMF (57 mL) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado imidazol (2,25 g, 33 mmols) seguido por tri-isopropilclorosilano (4,7 mL, 22 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 61 h. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (150 mL) e extraída com EtOAc (200 mLx5). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica-gel para gerar o composto do título (5,13 g, 93%) como um óleo incolor. ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,90 (s, 1H),

4,35 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 1H), 3,75 – 3,44 (m, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,96 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,31 – 1,13 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapla 3: {(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}carbamato de terc-butilaInt-262

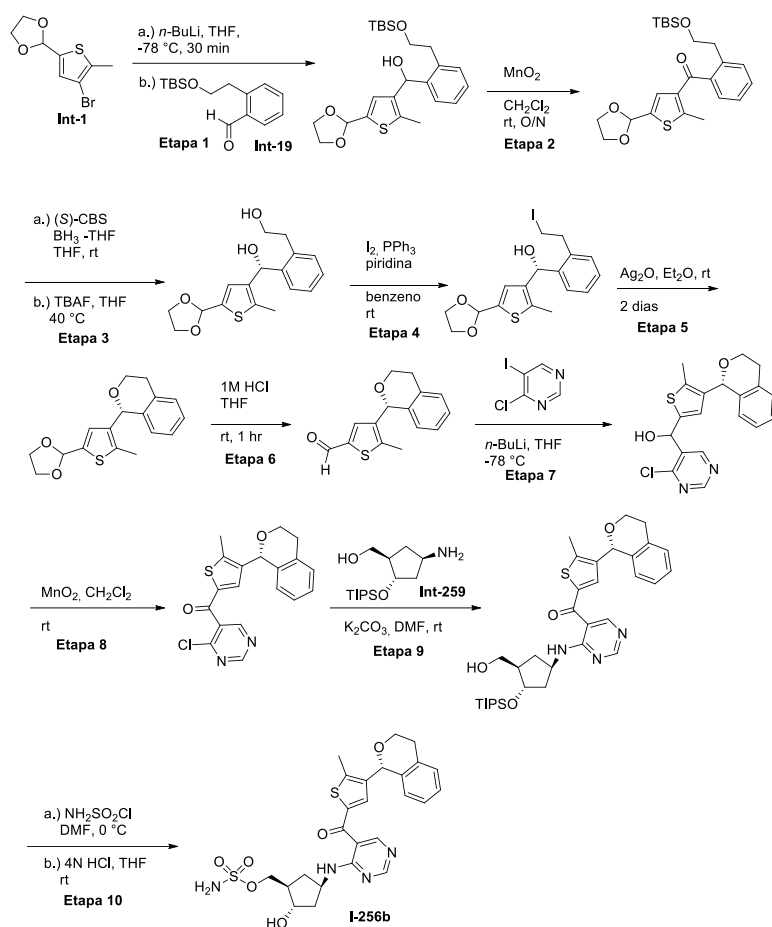
[00689] A uma solução de {(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}carbamato de terc-butila (535 mg, 0,91 mmol) em EtOH (9,7 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (9,7 mL, 1,2 mmol) em ta e a mistura foi deixada repousar a 4°C por 13 h. A reação foi, então, agitada por 4 h em ta. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50 mL) e extraída com DCM (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica-gel para gerar o composto do título (327 mg, 93%) como um óleo incolor. ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,65 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 10,9, 5,1 Hz, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,72 – 3,58 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,23 – 1,09 (m, 1H), 1,06 (s, 21H).

Etapla 4: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metanol•CF₃CO₂H

[00690] Um RBF de 250 mL foi carregado com {(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}carbamato de terc-butila (1,0 g, 2,6 mmols). A um recipiente de reação foi adicionado TFA (6,5 mL, 84 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 5 min. À mistura foi adicionado tolueno (50 mL) e a mistura foi concentrada em vácuo. Isto foi repetido duas vezes mais para remover água e o resíduo resultante foi seco sob elevado vácuo para gerar o composto do título (1,31 g, 100%) como óleo incolor. LCMS (FA): *m/z* = 288,6 (M+H).

Exemplo 131: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila I-256b



Etapa 1: [2-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

[00691] Uma solução de brometo **Int-1** (1,70 g, 6,82 mmols) em THF (26,6 mL) foi resfriada até -78°C e, então, 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (2,94 mL, 7,34 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 min a -78°C. Uma solução de aldeído **Int-19** (1,39 g, 5,25 mmols) em THF (13,3 mL, 164 mmols) foi, então, adicionada e a reação foi agitada por 10 min a -78°C. A reação foi extinta por adição salmoura e, então, aquecida até ta. A mistura aquosa foi extraída 2 × EtOAc. Os solventes orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (0 a 20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como um óleo amarelo pálido

(rendimento = 1,96 g) que solidificou ao repousar no refrigerador durante o fim de semana. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 14,3, 8,4, 6,2 Hz, 1H), 2,87 (dt, J = 13,9, 5,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

Etapla 2: [2-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona.

[00692] A uma solução de [2-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (11,4 g, 26,2 mmols) em DCM (77,9 mL) foi adicionado MnO_2 (22,8 g, 262 mmols) em ta e a reação foi agitada por 24 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (5% EtOAc em Hexano) para gerar 9,58 g (84%) do composto do título como um sólido incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,78 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,06 (s, 6H); LCMS (FA): m/z = 433,2 (M+H).

Etapla 3: 2-{2-[(*R*)-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidróxi)metil]fenil}etanol

[00693] A uma solução de [2-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona (13,8 g, 32,0 mmols) em THF (448 mL) foi adicionado 0,5 M de (*S*)-(-)-*o*-tolil-CBS-oxazaborolidina em tolueno (32,0 mL, 16,0 mmols), seguido por 1,00 M de complexo BH_3 -THF em THF (35,2 mL, 35,2 mmols) em ta. Após agitação por 1 h em ta, a reação foi extinta por adição de MeOH. A mistura foi agitada por 25 min e, então, os voláteis foram removidos

em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e água e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (10 a 30% EtOAc em Hexano) para fornecer 14,6 g do álcool intermediário. O álcool obtido foi dissolvido em THF (290 mL) e TBAF hidrato (10,7 g, 38,4 mmols) foi adicionado à solução. Após agitação por 10 min a 40°C, a reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada água e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (30 a 80% EtOAc em Hexano) para gerar 9,86 g (94% ao longo de duas etapas) do composto do título como um óleo incolor. A pureza enantiomérica foi determinada para ser 87% ee por HPLC (80/20/0,1 hexano/EtOH/DEA; 1,0 mL/min por 20 min; usando uma coluna CHIRALPAK ID (4,6 × 250 mm)): 8,65 min (secundário) e 12,8 min (principal). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,54 – 3,36 (m, 2H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS (FA) *m/z* = 304,1 (M+H-18).

Etapas 4: (*R*)-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil][2-(2-iodoetil)fenil]metanol

[00694] A uma solução de 2-{2-[(*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidróxi)metil]fenil}etanol (10,4 g, 32,4 mmols) em benzeno (380 mL) foram adicionados piridina (7,93 mL, 98,0 mmols) e PPh₃ (12,8 g, 49,0 mmols), seguido por I₂ (8,63 g, 34,0 mmols). Após agitação durante a noite em ta, a mistura de reação foi filtrada e a torta de filtro foi enxaguada com Et₂O. Ao filtrado foi adicionada água e hexano, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com

hexano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (10 a 20% EtOAc em Hexano) para gerar 10 g (73%) do composto do título como um sólido amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 25,4 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,23 – 3,03 (m, 3H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

Etapla 5: (1*R*)-1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isocromeno

[00695] A uma solução de (*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil][2-(2-iodoetil)fenil]metanol (10,2 g, 23,7 mmols) em Et₂O (366 mL) foi adicionado óxido de prata (I) (27,4 g, 118 mmols) e a reação foi agitada por dois dias em ta. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com Et₂O várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (30% EtOAc em Hexano) para gerar 7,01g (98%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,22 – 7,05 (m, 3H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 11,3, 5,5, 3,6 Hz, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 4,01 – 3,86 (m, 3H), 3,11 (ddd, *J* = 15,9, 9,4, 5,7 Hz, 1H), 2,78 (dt, *J* = 16,5, 3,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

Etapla 6: 4-[(1*R*)-3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído Int-263

[00696] A uma solução de (1*R*)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isocromeno (9,14 g, 30,2 mmols) em THF (117 mL) foi adicionado HCl (solução aquosa a 1 M, 117 mL, 117 mmols) em ta e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. As

camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (20% EtOAc em Hexano) para gerar 7,36 g (94%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,71 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 11,4, 5,5, 3,7 Hz, 1H), 3,94 (ddd, *J* = 11,4, 9,7, 4,0 Hz, 1H), 3,14 (ddd, *J* = 15,8, 9,7, 5,8 Hz, 1H), 2,83 (dt, *J* = 16,4, 3,7 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H); LCMS (FA) *m/z* = 259,1 (M+H).

Etapas 7: (*R*)-(4-Cloropirimidin-5-il)-[4-[(1*R*)-isocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol e (*S*)-(4-Cloropirimidin-5-il)-[4-[(1*R*)-isocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol

[00697] Uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (8,22 g, 34,2 mmols) em THF (200 mL) foi resfriada a -78°C. À solução foi adicionada 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (27,4 mL, 68,4 mmols) na mesma temperatura. Após agitação por 10 min, uma solução de 4-[(1*R*)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metiltiofeno-2-carbaldeído (7,36 g, 28,5 mmols) em THF (33,4 mL) foi adicionada a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 10 min na mesma temperatura. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 50% EtOAc em Hexano) para gerar 10,1 g (95%) da mistura do composto do título como um sólido amorfo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,96 (s, 0,5H), 8,93 (s, 0,5H), 8,92 (s, 0,5H), 8,91 (s, 0,5H), 7,22 – 7,04 (m, 3H), 6,72 – 6,62 (m, 2H), 6,16 (s, 0,5H), 6,13 (s, 0,5H), 5,73 (s, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,67 – 2,48 (br s, 1H), 2,43 (s, 1,5H), 2,41 (s, 1,5H); LCMS (FA) *m/z* = 373,1 (M+H).

Etapa 8: (4-Cloropirimidin-5-il){4-[(1*R*)-3,4-di-hidro-1*H*-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona

[00698] A uma solução da mistura do produto da etapa 7 (10,1 g, 27,2 mmols) em DCM (363 mL) foi adicionado MnO₂ (23,6 g, 272 mmols) em ta e a reação foi agitada por 20 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 40% EtOAc em hexanos) para gerar 9,15 g (91%) do composto do título como um sólido amorfo esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,23 – 7,07 (m, 4H), 6,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 11,4, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (dt, *J* = 10,9, 3,8 Hz, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 16,1, 10,2, 5,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,56 (s, 3H); LCMS (FA) *m/z* = 371,1 (M+H).

Etapa 9: (4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)(4-((*R*)-isocroman-1-il)-5-metiltiofen-2-il)metanona

[00699] A uma solução de (4-cloropirimidin-5-il){4-[(1*R*)-3,4-di-hidro-1*H*-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona (8,59 g, 23,2 mmols) em DMF (102 mL) foi adicionado **Int-259** (7,99 g, 27,8 mmols) e K₂CO₃ (9,60 g, 69,5 mmols) em ta. Após agitação por 21 h em ta, a reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 50% EtOAc em hexanos) para gerar 13,0 g (90%) do composto do título como um sólido amorfo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,73 – 8,63 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,35 –

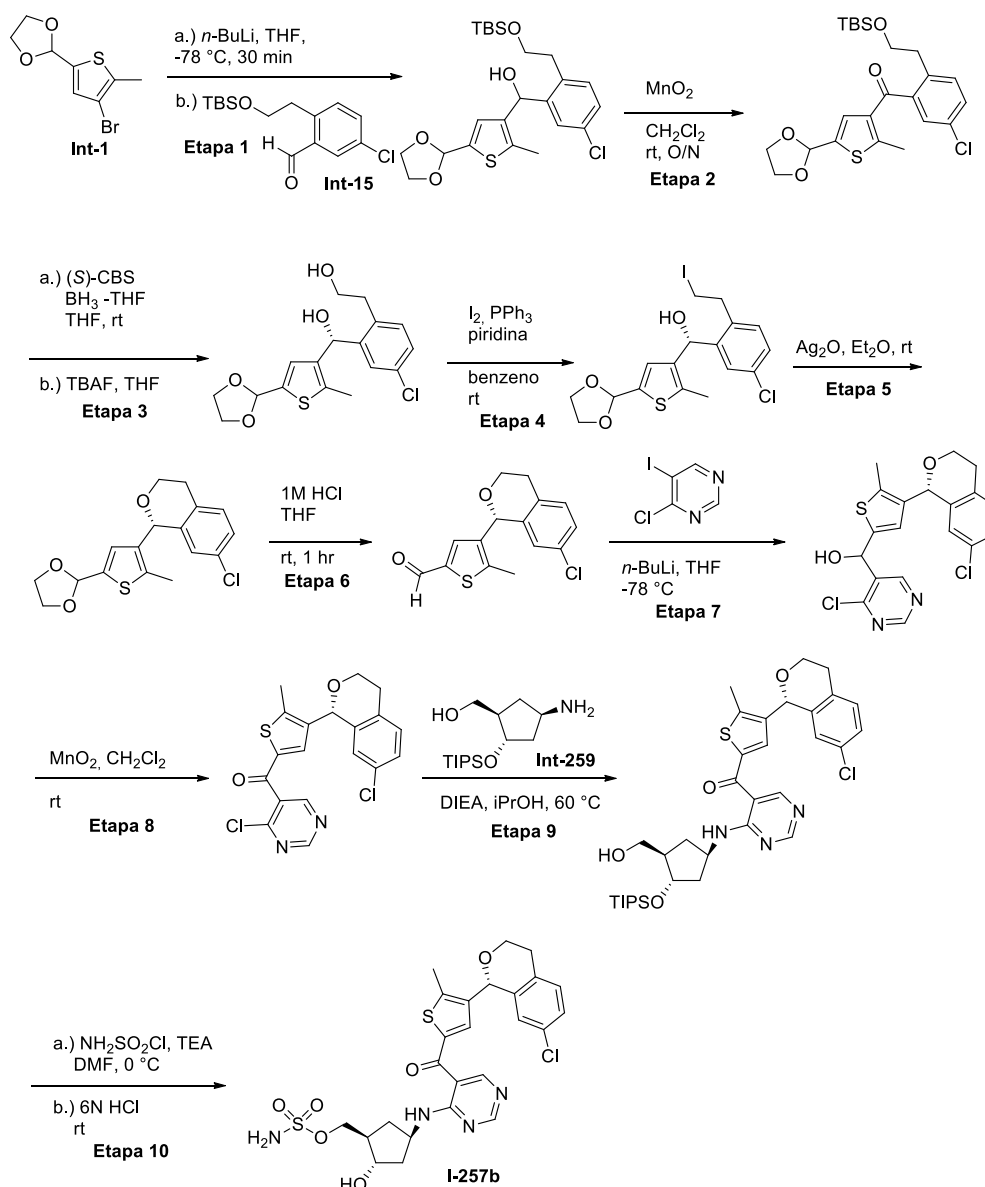
4,27 (m, 1H), 4,23 (ddd, $J = 11,4, 5,7, 2,9$ Hz, 1H), 3,94 (dt, $J = 10,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,17 (ddd, $J = 16,1, 10,3, 5,8$ Hz, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (dt, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,16 (ddd, $J = 12,5, 8,0, 3,9$ Hz, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,35 – 1,23 (m, 1H), 1,06 (s, 21H); LCMS (FA) $m/z = 622,3$ (M+H).

Etapla 10: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00700] Uma solução de (4-(((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)(4-((R)-isocroman-1-il)-5-metil-tiofen-2-il)metanona (13,0 g, 21,0 mmols) em DMF (102 mL) foi resfriada a 0°C. Clorossulfonamida (4,84 g, 41,9 mmols) foi adicionada à solução e a mistura foi agitada por 10 min a 0°C. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado a 0°C e diluída com EtOAc e água. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto obtido foi dissolvido em THF (114 mL). À solução foi adicionado HCl (solução aquosa a 4 N, 91,7 mL, 367 mmols) em ta. Após agitação por 4 h, a reação foi resfriada a 0°C e extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura resultante foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 6% MeOH em DCM) para gerar 11,1 g (97% ao longo de duas etapas) do composto do título como um sólido amorfo amarelo claro. A pureza diastereoisomérica foi determinada como sendo 86% de por HPLC (70/30/0,1 hexano/EtOH/DEA; 1,0 mL/min por 60 min; usando uma coluna CHIRALPAK ID (4,6 × 250 mm)): 23,1 min (secundário) e 31,7 min (principal). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H),

7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, $J = 12,7, 7,4, 4,2$ Hz, 1H), 1,88 (dt, $J = 13,6, 7,2$ Hz, 1H), 1,40 (dt, $J = 13,1, 9,1$ Hz, 1H); LCMS (FA) $m/z = 545,2$ (M+H).

Exemplo 132: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-257b



Etapa 1: [2-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-

dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

[00701] Uma solução de brometo **Int-1** (19,4 g, 77,9 mmols) em THF (200,0 mL) foi resfriada até -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (33,5 mL, 83,8 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 min a -78°C. Após agitação por 10 min, uma solução de aldeído **Int-15** (17,9 g, 59,9 mmols) em THF (50,0 mL) foi adicionada e a reação foi agitada a -78°C por 10 min. A reação foi extinta por adição de salmoura (150 mL) e, então, aquecida até ta. Camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada 3 x com salmoura, então seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexano:EtOAc para gerar o composto do título (22,0 g, 78%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,22 – 4,13 (m, 3H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 14,4, 8,3, 6,1 Hz, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 0,88 (s, 10H), 0,01 (d, J = 4,5 Hz, 6H).

Etapa 2: [2-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona.

[00702] A uma solução de [2-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (22,0 g, 46,9 mmols) em DCM (250 mL) foi adicionado MnO₂ (40,8 g, 469 mmols) em ta e a reação foi agitada por 13 h. Adicionado MnO₂ (40,8 g, 469 mmols) e, então, reação foi mecanicamente agitada em ta por 13 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com EtOAc (1 L). O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (5% EtOAc em Hexano) para gerar 22,9 g (77%) do composto do título como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11

(s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 3: 2-[4-Cloro-2-[(R)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-hidróxi-metil]fenil]etanol

[00703] A uma solução de [2-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona (15,9 g, 34,0 mmols) em THF (477 mL) foi adicionado 0,5 M de (S)-(-)-*o*-tolil-CBS-oxazaborolidina em tolueno (34,0 mL, 17,0 mmols), seguido por 1,00 M de complexo BH₃-THF em THF (37,4 mL, 37,4 mmols) em ta. Após agitação por 1 h em ta, a reação foi extinta por adição de MeOH. A mistura foi agitada por 25 min e, então, os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e água e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (10 a 30% EtOAc em Hexano) para gerar 15,3 g (90%) de (R)-[2-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol. O álcool bruto foi dissolvido em THF (200 mL) e TBAF hidrato (10,9 g, 39,0 mmols) foi adicionado à solução. Após agitação por 10 min a 40°C, a reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada água e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (30 a 80% EtOAc em Hexano) para gerar 9,9 g do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,92 – 5,82 (m, 2H), 5,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,42 (dt, J = 13,1, 7,4 Hz, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapla 4: (R)-[5-Cloro-2-(2-iodoetil)fenil]-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

[00704] A uma solução de 2-[4-cloro-2-[(R)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-hidróxi-metil]fenil]etanol (9,90 g, 27,9 mmols) em benzeno (327 mL) foram adicionados piridina (6,83 mL, 84,5 mmols) e PPh₃ (9,90 g, 27,9 mmols), seguido por I₂ (7,43 g, 29,3 mmols). Após agitação durante a noite em ta, a mistura de reação foi filtrada e a torta de filtro foi enxaguada com Et₂O. Ao filtrado foram adicionados água e hexano, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com hexano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (10 a 20% EtOAc em Hexano) para gerar 13 g (99%) do composto do título como um sólido amarelo pálido. LCMS (FA) *m/z* = 465,2 (M+H)

Etapla 5: (1R)-7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]isocromano

[00705] A uma solução de (R)-[5-cloro-2-(2-iodoetil)fenil]-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (13,0 g, 28,0 mmols) em Et₂O (433 mL) foi adicionado óxido de prata (I) (32,4 g, 140 mmols) e a reação foi agitada por dois dias em ta. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com Et₂O várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (30% EtOAc em Hexano) para gerar 8,4g (89%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,07 (ddd, J = 11,3, 5,5, 3,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,76 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

Etapla 6: 4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbaldeído.

[00706] A uma solução de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]isocromano (8,40 g, 24,9 mmols) em THF (96,6 mL) foi adicionado HCl (solução aquosa a 1 M, 96,6 mL, 96,6 mmols) em ta e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (20% EtOAc em Hexano) para gerar 7,15 g (98%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).

Etapas 7: (R)-[4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanol e (S)-[4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanol

[00707] Uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (7,05 g, 29,3 mmols) em THF (100 mL) foi resfriada a -78°C. À solução foi adicionada 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (23,4 mL, 58,6 mmols) na mesma temperatura. Após agitação por 10 min, uma solução de 4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbaldeído (7,15 g, 24,4 mmols) em THF (28,6 mL) foi adicionada a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 10 min na mesma temperatura. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 50% EtOAc em Hexano) para gerar 9,34 g (94%) da mistura do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,94 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,11 –

4,04 (m, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,73 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,36 (s, 1H).

Etapa 8: [4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanona

[00708] A uma solução da mistura do produto a partir da etapa 7 (9,34 g, 22,9 mmols) em DCM (306 mL) foi adicionado MnO₂ (19,9 g, 229 mmols) em ta e a reação foi agitada por 20 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 40% EtOAc em Hexano) para gerar 9,10 g (86%) do composto do título como um sólido amorfo esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,11 (ddd, J = 11,3, 5,7, 2,6 Hz, 1H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,74 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 9: [4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxiciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona

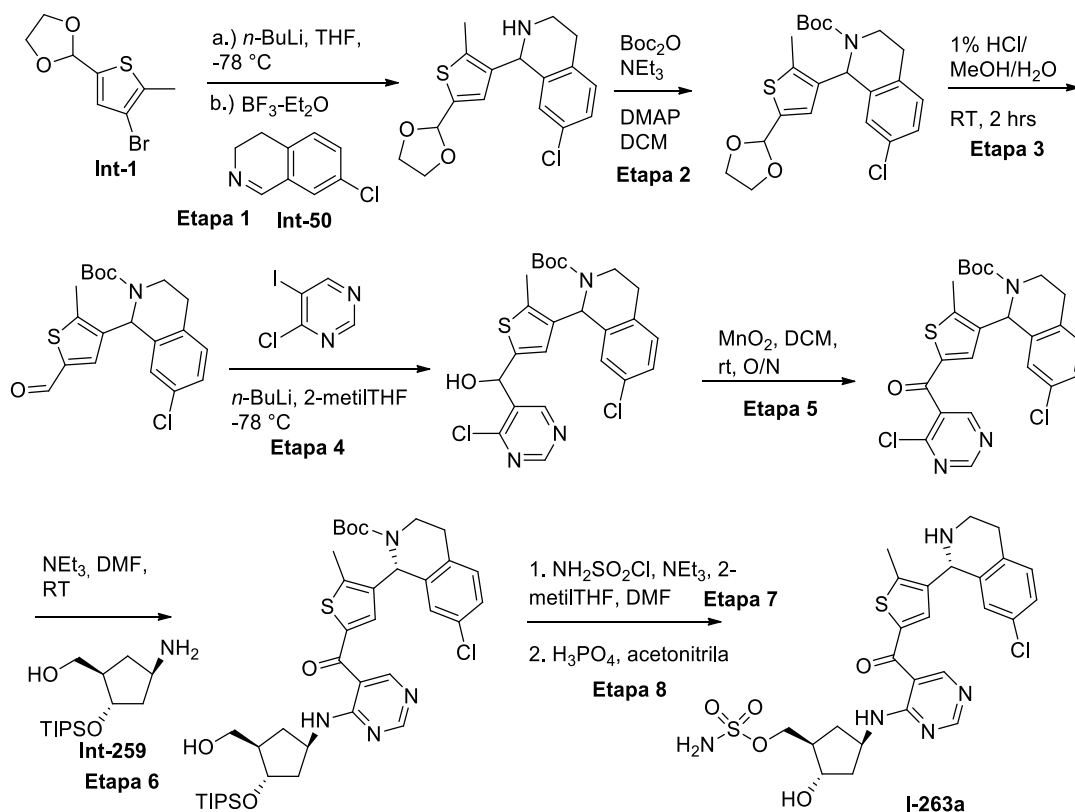
[00709] A uma solução de [4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanona (8,01 g, 19,8 mmols) em iPrOH (274 mL) foi adicionado **Int-259** (8,94 g, 31,1 mmols) e N,N-diisopropiletilamina (6,91 mL, 39,7 mmols) e a reação foi aquecida com agitação a 60°C por duas hora. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 50% EtOAc em Hexano) para gerar 12,5 g (96%) do produto título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70 – 4,64 (m, 2H), 4,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 3,01 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 2H),

1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,24 (dd, J = 13,1, 7,7 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 2,0 Hz, 21H).

Etapla 10: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

[00710] A uma solução de [4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona (12,4 g, 18,9 mmols) em DMF (186 mL) foi adicionada trietilamina (18,4 mL, 132 mmols) seguido por clorossulfonamida (10,9 g, 94,5 mmols) e a reação foi agitada em ta por uma hora. A mistura de reação foi colocada em um banho de gelo e, então, 6,0 M de HCl em água (271 mL) foi adicionada, seguido por DMF (300 mL) e a reação foi agitada em ta por duas hora. A reação foi extinta via adição de NaOH aquoso concentrado até pH 9. Mistura de reação foi particionada entre água (100 mL more) e EtOAc (400 mL). Cloreto de sódio foi adicionado para saturar a camada aquosa e ajudar a separação de camadas. Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x EtOAc (250 mL cada). Camadas orgânicas combinadas foram lavadas 3 x salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel em coluna (0 a 10% MeOH em DCM) para gerar 10,5 g (96% ao longo de duas etapas) do composto do título como um sólido amorfo esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 9,5, 7,1 Hz, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H). LCMS (FA) *m/z* = 579,1 (M+H).

Exemplo 133: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-263a



Etapa 1: 7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina

[00711] Um frasco de fundo redondo de 250 mL e 2 gargalos seco em forno sob nitrogênio foi carregado com THF (40 mL) e resfriado até -74°C . Adicionado 2,50 M $n\text{-BuLi}$ em hexano (6,92 mL, 17,3 mmols). Adicionada uma solução de Int-1 (4,00 g, 16,0 mmols) em THF (60 mL) lentamente mantendo a temperatura interna menor do que -70°C . Agitada com resfriamento 5 min. Um frasco de fundo redondo de 250 mL seco em forno sob nitrogênio foi carregado com THF (60 mL) e **Int-50** (2,04 g, 12,4 mmols) e a solução resultante foi resfriada até 0°C . Adicionado complexo trifluoreto de boro dietil éter (1,71 mL, 13,6 mmols) lentamente e resfriado até -30°C . Os conteúdos do primeiro frasco foram transferidos via cânula ao segundo frasco. Reação foi

extinta com NaHCO_3 aquoso saturado e aquecida até ta. Água foi adicionada e a mistura foi extraída três vezes com EtOAc. Porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi purificado via cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc (0 a 100% EtOAc) para gerar o composto do título como um sólido branco (1,88g, 45%). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,83 – 6,61 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,37 – 3,25 (m, 1H), 3,13 – 2,91 (m, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). LCMS: (AA) M+1 336,1

Etapla 2: 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina -2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

[00712] Um frasco de fundo redondo de 50 mL sob nitrogênio foi carregado com 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina (5,67 g, 16,9 mmols) e DCM (100 mL), ao qual foi adicionada trietilamina (4,71 mL, 33,8 mmols), di-*terc*-butildicarbonato (4,61 g, 21,1 mmols) e N,N-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,18 mmol). Reação foi agitada por 1 h em ta e, então, vertida em solução de NaHCO_3 saturado. Mistura foi extraída três vezes com DCM e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar 6,96g (95%) do composto do título. LCMS: (AA) M+1 436,1

Etapla 3: 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina -2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

[00713] Um frasco de fundo redondo de 1 L foi carregado com 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (7,30 g, 16,7 mmols), metanol (200 mL)

e água (20 mL), ao qual foi adicionada uma solução de 12M HCl (4,00 mL, 130 mmols) em metanol (200 mL) e a reação foi agitada em ta por uma hora. Reação foi extinta via adição de 50mL de NaHCO₃ saturado e agitada por 5 min. Metanol foi removido em vácuo e a mistura aquosa resultante foi extraída três vezes com EtOAc e, então, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (4,55g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414,2

Etapla 4: 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-2-metil-3-tienil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

[00714] Um frasco de fundo redondo de 500 mL e 3 gargalos seco em forno sob nitrogênio foi carregado com 4-cloro-5-iodopirimidina (4,08 g, 17,0 mmols) e 2-metil-hidrofurano (150 mL). Um funil de adição contendo uma solução de *7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila* (4,75 g, 12,1 mmols) em 2-metilhidrofurano (50 mL) foi ligado e os conteúdos do frasco de reação foram resfriados a -75°C. 2,50 M *n*-BuLi em hexano (14,1 mL, 35,2 mmols) foi adicionado em pequenas porções mantendo a temperatura interna menor do que -70°C, em cujo ponto os conteúdos do funil de adição foram adicionados em uma porção única. Na conclusão da adição, a reação foi extinta por adição 20 mL de NaHCO₃ saturado em pequenas porções e aquecida até ta. A mistura aquosa foi extraída três vezes com EtOAc e, então, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a

cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (4,85g, 79%). LCMS: (AA) M+Na 528,1

Etapa 5: 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-2-metil-3-tienil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

[00715] Um frasco de fundo redondo de 1L foi carregado com *terc*-butil 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-2-metil-3-tienil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (4,85 g, 9,58 mmols) e DCM (300 mL). Oxido de manganês (IV) (14,2 g, 163 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada em ta por 18 h. Mistura foi filtrada por Celite e a torta de filtro foi enxaguada com EtOAc quente. Filtrado foi concentrado em vácuo para gerar o composto do título (4,47g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,28 – 3,97 (m, 1H), 3,14 – 2,89 (m, 2H), 2,78 – 2,65 (m, 4H), 1,53 – 1,43 (m, 9H).

Etapa 6: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila de *terc*-butila

[00716] Um frasco de fundo redondo de 1L sob nitrogênio foi carregado com *terc*-butil 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-2-metil-3-tienil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (4,47 g, 8,86 mmols), DMF (20,0 mL, 258 mmols), **Int-259** (3,06 g, 10,6 mmols) e trietilamina (3,09 mL, 22,2 mmols) e a mistura foi agitada em ta por 18 h. Mistura de reação foi vertida em água e NaHCO₃ saturado e, então, extraída três vezes com EtOAc e, então, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente 70/30 a 60/40

hexano/EtOAc para gerar 0,56g do primeiro diastereoisômeros eluindo 1 (não mostrado em figuras), 4,31g de uma mistura de diastereoisômeros e 1,11g (17%) do segundo diastereoisômero eluindo 2 (o composto do título). A mistura de diastereoisômeros assim obtida foi resubmetida às condições de cromatografia descritas por duas vezes adicionais para gerar um total de 2,62 g do diastereoisômero desejado. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,54 – 8,46 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 8H), 1,39 – 1,23 (m, 2H), 1,15 – 1,04 (m, 20H). LCMS: (AA) M+1 755,3

Etapas 7: (1R)-7-cloro-1-[2-metil-5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(sulfamiloiloximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila

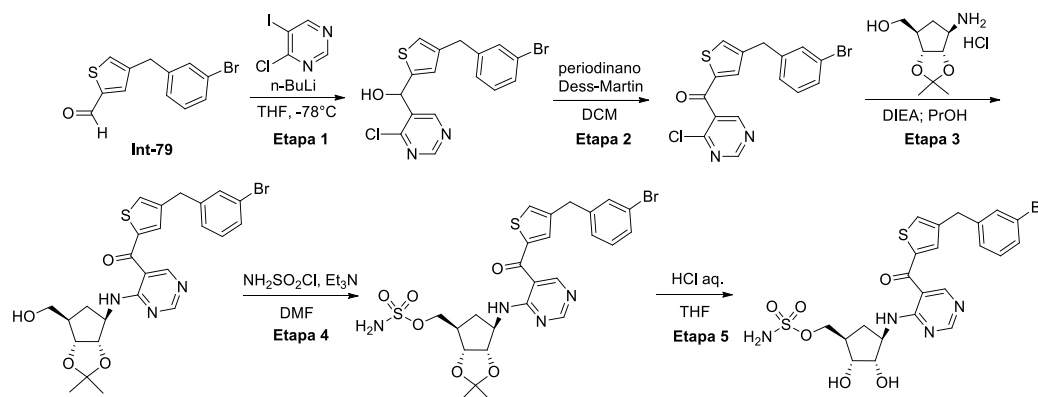
[00717] Uma solução de (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butila (2,46 g, 3,26 mmols) em 2-metilhidrofurano (25 mL) e DMF (25 mL) foi resfriada até 0°C. Trietilamina (1,82 mL, 13,0 mmols) e clorossulfonamida (1,50 g, 13,0 mmols) foram adicionados e a reação foi agitada por 10 min. Adicionado metanol (0,53 mL, 13,0 mmols) e agitada por 15 min. Mistura de reação foi vertida em NaHCO₃ saturado, extraída três vezes com EtOAc e, então, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título (2,41g, 89%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,58 – 8,45 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 2H),

7,11 – 6,98 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 4H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 1,17 – 1,04 (m, 20H). LCMS: (AA) M+1 834,3

Etapla 8: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila

[00718] Uma solução de (1R)-7-cloro-1-[2-metil-5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila (2,41 g, 2,89 mmols) em CH₃CN (10 mL) foi resfriada em um banho de gelo a +1°C. Ácido fosfórico (10 mL, 200 mmols) foi adicionado sob gotejamento e a reação foi agitada com resfriamento de banho de gelo por 60 min. A mistura foi aquecida até ta e agitada por mais 3 h. Reação foi vertida em uma mistura em agitação de 50 ml de água e 50 mL EtOAc e o pH foi ajustado para ~9 ao lentamente adicionar 200 mL de NaHCO₃ saturado com agitação. A mistura aquosa resultante foi extraída três vezes com EtOAc e, então, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente que começou com 100% DCM e aumentou em polaridade para gradiente 80% DCM/20% metanol/2% amônio hidróxido para gerar o composto do título (1,50 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 6,73 – 6,68 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,11 – 2,96 (m, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H). LCMS: (AA) M+1 580,0

Exemplo 134: Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil}metila I-26



Etapa 1: rac-[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00719] Uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (216 mg, 0,90 mmol) em THF (5,0 mL) foi resfriada até -78°C com banho de gelo seco. À solução foi adicionada sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,36 mL, 0,90 mmol) a -78°C e a mistura foi agitada por 20 min. À mistura foi adicionada uma solução de Int-79 (210 mg, 0,75 mmol) em THF (2,0 mL) a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 30 min. A reação foi extinta por adição de NH_4Cl saturado (50mL) e extraída com EtOAc (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como um óleo incolor (rendimento = 260 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,02 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,86 – 2,60 (br s, 1H).

Etapa 2: [4-(3-Bromobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00720] A uma solução de rac-[4-(3-bromobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (255 mg, 0,64 mmol) em DCM (10,0 mL) foi

adicionado periodinano Dess-Martin (410 mg, 0,97 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50mL) e extraída com DCM (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como um óleo incolor (rendimento = 247 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H).

Etapla 3: [4-(3-Bromobenzil)-2-tienil](4-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetilhidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)metanona.

[00721] A uma mistura de [4-(3-Bromobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (105 mg, 0,27 mmol) e cloridrato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-Amino-2,2-dimetilhidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol (65,6 mg, 0,29 mmol) (para síntese deste material de partida ver: Claiborne, C.F. et al. Publicação de pedido PCT WO2008/019124) em i-PrOH (2,2 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,14 mL, 0,80 mmol). A mistura resultante foi agitada a 50°C por 4 h. Após resfriamento até ta, a reação foi concentrada em vácuo. Submetida a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como um sólido branco (rendimento = 127 mg). LCMS (FA): *m/z* = 546,2 (M+H)

Etapla 4: sulfamato de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(5-{[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetilhidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metila.

[00722] A uma solução de [4-(3-bromobenzil)-2-tienil](4-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetilhidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)metanona (125 mg,

0,23 mmol) em DMF (3,6 mL) e trietilamina (0,08 mL, 0,56 mmol) foi adicionada clorossulfonamida (66,3 mg, 0,57 mmol) em ta e a mistura foi agitada por duas hora. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então secas usando MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 140 mg do composto do título bruto. LCMS (FA): m/z = 625,2 (M+H)

Etapas 5: Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxibenzil}metila.

[00723] A uma solução de sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetilhidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metila (0,14 g, 0,22 mmol) em THF (1,6 mL) foi adicionada água (1,6 mL) e 12 M de HCl (0,28 mL, 3,37 mmols) em ta e a mistura foi agitada em ta por 45 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e água e extraída com EtOAc (50 mLx4). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. A mistura bruta foi purificada por HPLC preparativa para gerar 57 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,96 (dd, *J* = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,14 (dt, *J* = 12,7, 8,7 Hz, 1H). LCMS (FA): m/z = 585,3 (M+H)

[00728] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas foram

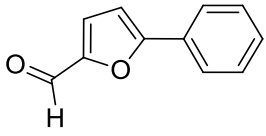
empregadas nas etapas de reação descritas.

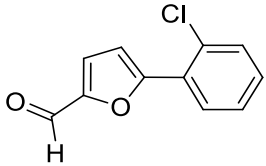
Etapa 2 Oxidante foi A: periodinano Dess-Martin, B: MnO_2 .

Etapa 3 Base e solvente foram A: *N,N*-di-isopropiletilamina, iPrOH, B: trietilamina, iPrOH, C: K_2CO_3 , DMF

Etapa 4: Reação foi corrida A: com trietilamina. B: Sem trietilamina

Etapa 5: Solvente usado foi A: THF, B: MeOH, C: DMF, D: DMF/MeOH

Material de partida	Condições	no. Do composto
Int-137	Etapa 2: A Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-24a
Int-139	Etapa 2: A Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-10
Int-108	Etapa 2: A Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-76
Int-115	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-115
Int-81	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-31
Int-70	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-1
	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-134

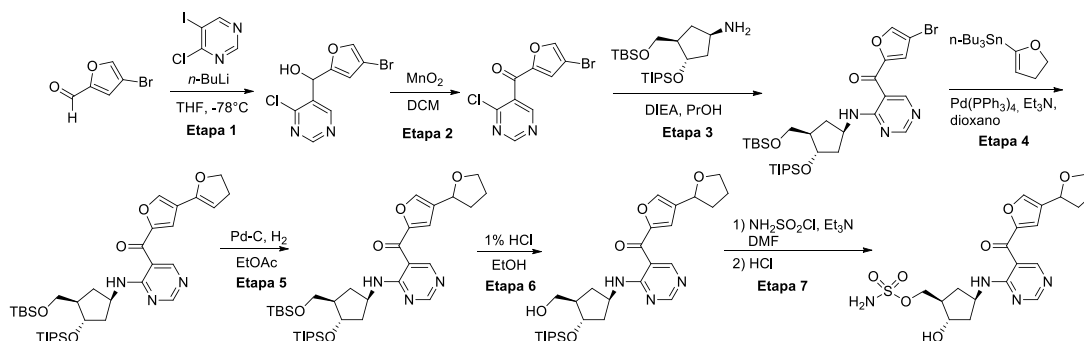
Material de partida	Condições	no. Do composto
	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-158
Int-57	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-87
Int-164	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: A	I-250
Int-175	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: C	I-278
Int-164	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: Análogo ao Exemplo 174 , etapas 5 e 6	I-250
Int-175	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: Análogo ao Exemplo 174 , etapas 5 e 6	I-278
Int-204	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: Análogo ao Exemplo 174 , etapas 5 e 6	I-295
Int-213	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: Análogo ao Exemplo 174 , etapas 5 e 6	I-302

Material de partida	Condições	no. Do composto
Int-208	Etapa 2: B Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: C	I-249a**
Int-208	Etapa 2: B Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: C	I-249b**
Int-209	Etapa 2: B Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: Análogo ao Exemplo 174 , etapas 5 e 6	I-247a**
Int-209	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: C	I-247b**
Int-210	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: C	I-259
Int-247	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: C	I-354
Int-249	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: A	I-350
Int-248	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: C	I-352

** Diastereoisômeros foram resolvidos na Etapa 3 por cromatografia flash de sílica-gel de modo análogo ao Exemplo 133, etapa 6.

Exemplo 135: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[(2S)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-

**il}amino)ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-
({5-[(2R)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-
il}amino)ciclopentil]metila**



Etapa 1: rac-(4-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00729] Etapa 1 foi realizada de modo análogo ao descrito no Exemplo 131, etapa 7. LCMS (FA): $m/z = 291,3$ (M+H).

Etapa 2: (4-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00730] Etapa 2 foi realizada de modo análogo ao descrito no Exemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): $m/z = 288,9$ (M+H).

Etapa 3: (4-Bromo-2-furil)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi}ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00731] A uma solução de (4-bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (1,20 g, 4,17 mmols) e **Int-260** (2,35 g, 5,84 mmols) em *i*-PrOH (72,1 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (1,82 mL, 10,4 mmols) e a reação foi aquecida a 60°C com agitação por uma hora. Voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo resultante bruto foi purificado via cromatografia em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 2,56 g do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,03 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 3,59 (dd, $J = 10,0, 5,4$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 10,1, 5,7$ Hz, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,29 – 1,19 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

LCMS (FA): $m/z=652,7$ (M+H).

Etapla 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4,5-di-hidro-2,3'-bifuran-5'-il)metanona.

[00732] Uma solução de (4-bromo-2-furil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (286 mg, 0,44 mmol), tributil(4,5-di-hidrofuran-2-il)estanano (0,18 mL, 0,57 mmol) e trietilamina (80,1 μ L, 0,57 mmol) em 1,4-dioxano (6,10 mL) foi purgada com argônio então Pd(PPh₃)₄ (50,6 mg, 0,04 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi aquecida até 110°C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada por Celite (rinsando com EtOAc) e, então, particionada entre água (30 mL) e EtOAc (80 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x EtOAc (20 mL cada). Camadas orgânicas combinadas foram lavadas 1 x salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 44 mg do composto do título. LCMS (FA): $m/z = 642,8$ (M+1).

Etapla 5: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*S*)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona e [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*R*)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona.

[00733] Em um frasco Parr, A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4,5-di-hidro-2,3'-bifuran-5'-il)metanona (232 mg, 0,36 mmol) em EtOAc (29,0 mL) foi adicionado 10% paládio em carbono (87,0 mg, 0,08 mmol) e a mistura

foi purgada com gás hidrogênio (x3). A garrafa foi, então, carregada a 60 PSI com gás hidrogênio e a reação foi agitada em ta durante a noite. Adicionado 10 % paládio em carbono (87 mg, 0,08 mmol) então purgado e hidrogênio recarregado a 60 PSI. Agitada em ta por 4 h. A mistura de reação foi filtrada por almofada de Celite. Resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 125 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,06 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,85 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 644,8 (M+1).

Etapas 6: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*S*)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona e [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*R*)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona.

[00734] A um frasco contendo a mistura diastereoisomérica produzida na Etapa 5 (105 mg, 0,16 mmol) foi adicionada uma solução de 1% HCl em solução EtOH (5,35 mL, 0,65 mmol). A solução foi agitada em ta por duas hora. Mistura de reação foi adicionada a um funil de separação contendo NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL) e diluída com EtOAc (30 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x EtOAc (20 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram então secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 70% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 87 mg da mistura título. ¹H RMN (400 MHz,

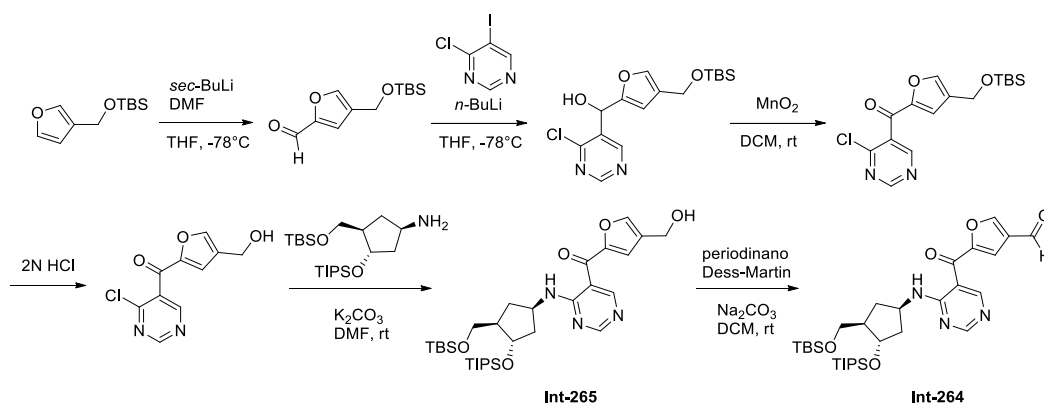
Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,90 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,74 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 1H), 1,09 (d, J = 1,9 Hz, 2H). LCMS (FA): m/z = 530,7 (M+1).

Etapas 7: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[(2S)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[(2R)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila.

[00735] À solução de [4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2S e 2R)-2,3,4,5-hidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona (85 mg, 0,16 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionada trietilamina (0,16 mL, 1,12 mmol) seguido por clorossulfonamida (92,7 mg, 0,80 mmol). Agitada em ta por 1,5 h. Adicionada clorossulfonamida (40,0 mg, 0,35 mmol), agitação continuada em ta por uma hora. Adicionado 3,0 M de HCl em água (3,00 mL, 9,00 mmols) e a mistura foi agitada em ta por uma hora. Reação foi extinta via adição de 1N NaOH até pH 9. Mistura de reação foi particionada entre água (10 mL more) e EtOAc (40 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 x EtOAc (20 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% MeOH em DCM como eluente) para gerar 68 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J

= 9,7, 7,0 Hz, 2H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,33 – 1,22 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 453,5 (M+1).

Exemplo 136: 5-[[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil]-3-furaldeído Int-264



Etapas 1: 4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-furaldeído.

[00736] Uma solução de *tert*-butil(3-furilmetóxi)dimetilsilano (3,40 g, 16,0 mmols) em THF (73,5 mL) foi resfriada a -78°C. 1,40 M de *sec*-BuLi em ciclo-hexano (14,9 mL, 20,8 mmols) foi adicionado à solução a -78°C. Após agitação por 30 min, DMF (3,72 mL, 48,0 mmols) foi adicionado à solução na mesma temperatura e a mistura resultante foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl aquoso saturado, aquecida até ta e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,17 g (30%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapas 2: rac-[4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00737] A uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (1,04 g, 4,32 mmols) em THF (30,5 mL) foi adicionado 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (3,76 mL, 9,39 mmols) a -78°C. Após 20 min de agitação na mesma temperatura, uma solução de 4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-2-furaldeído (0,91 g, 3,76 mmols) em THF (10,2 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl aquoso saturado e deixada aquecer até ta. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,25 g (94%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapas 3: [4-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil]-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00738] A uma solução de rac-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (1,25 g, 3,51 mmols) em DCM (74,1 mL) foi adicionado MnO₂ (3,06 g, 35,1 mmols) em ta e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi diluída com DCM e a mistura foi filtrada por uma almofada de Celite. O sólido residual foi rinsado com DCM e EtOAc várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,12 g (91%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapas 4: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-furil]metanona.

[00739] A uma solução de [4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (0,58 g, 1,65 mmol) em THF (2,99

mL) foi adicionado 2,0 M de HCl em éter (1,65 mL, 3,31 mmols) e a mistura foi agitada por uma hora em ta. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 379 mg (96%) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,68 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H).

Etapa 5: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)][4-(hidroximetil)-2-furil]metanona Int-265.

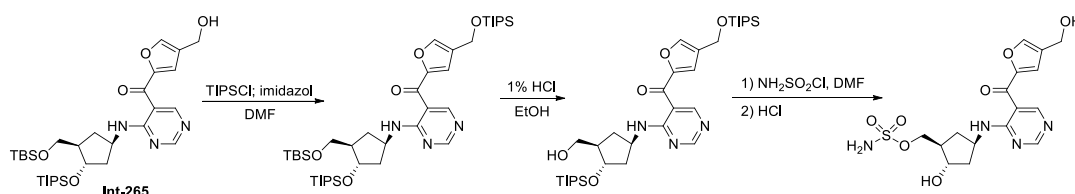
[00740] **Int-260** (766 mg, 1,91 mmol) foi dissolvida em DMF (11,5 mL) e (4-cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-furil]metanona (379 mg, 1,59 mmol) e K₂CO₃ (659 mg, 4,77 mmols) foram adicionados para um recipiente de reação em ta e a mistura resultante foi agitada durante a noite em ta. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 855 mg (89%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,08 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 3,77 – 3,57 (m, 2H), 2,51 – 2,38 (m, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 2H), 1,80 (ddd, *J* = 12,9, 8,4, 5,5 Hz, 1H), 1,43 – 1,31 (m, 1H), 1,10 (s, 21H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 588,7 (M+H).

Etapa 6: 5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-

furaldeído.

[00741] A uma solução de Int-265 (624 mg, 1,03 mmol) em DCM (10,2 mL) foram adicionados Na_2CO_3 (347 mg, 4,13 mmols) e periodinano Dess-Martin (876 mg, 2,07 mmols) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi diluída com DCM e, então, uma mistura 1:1:1 de água : NaHCO_3 aquoso saturado : tiosulfato de sódio aquoso saturado foi lentamente adicionada para a mistura de reação. A mistura resultante foi agitada por 1 h e, então, extraída com DCM 2x. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0% - 80% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 404 mg (65%) do composto do título como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,02 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 10,0, 5,3$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 10,0, 5,7$ Hz, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 1,74 (ddd, $J = 12,9, 9,0, 5,9$ Hz, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Exemplo 137: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[4-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila l-216



Etapa 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)(4-({[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-furil)metanona.

[00742] A uma solução de Int-265 (119 mg, 0,20 mmol) em DMF (2,00 mL) foram adicionados imidazol (26,9 mg, 0,39 mmol) e TIPSOTf (62,7 μL , 0,30 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer até ta e agitada por 1,5 h. A reação foi extinta por adição água e

extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 138 mg (92%) do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,32 – 0,99 (m, 43H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

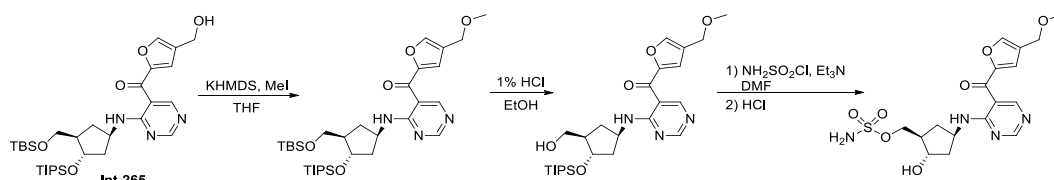
Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-furil)metanona.

[00743] A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*terc*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-furil)metanona (138 mg, 0,18 mmol) em EtOH (2,1 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (2,62 mL, 0,32 mmol) em ta. A mistura de reação foi colocada dentro do refrigerador (~4°C) por 15 h e, então, neutralizada com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi concentrada para remover a maior parte do etanol, diluída com EtOAc e água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 60% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 73 mg (62%) do composto do título como um óleo amarelo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,11 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 2H), 1,86 (dt, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 1,69 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,38 – 0,98 (m, 43H)

Etapas 3: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[4-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila.

[00744] A uma solução de [4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-[(triisopropilsilil)óxi]metil)-2-furil]metanona (72,0 mg, 0,11 mmol) em DMF (1,62 mL) foi adicionada clorossulfonamida (25,8 mg, 0,22 mmol) a 0°C. Após agitação por 10 min, a mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado em vácuo. O produto bruto obtido foi dissolvido em THF (0,49 mL) e HCl (solução aquosa 4 N, 0,49 mL, 2,00 mmols) foi adicionado em ta. A mistura de reação foi agitada durante a noite antes neutralizada por adição de NaHCO₃ aquoso saturado. As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% MeOH em EtOAc como eluente) para gerar 18 mg (39%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26 – 4,08 (m, 3H), 2,61 – 2,44 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 413,2 (M+H).

Exemplo 138: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[4-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila I-223



Etapas 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-furil]metanona.

[00745] Uma solução de Int-265 (400 mg, 0,66 mmol) em THF (26,7 mL) foi resfriada até 0°C e desgaseificada via vácuo/preenchimento de volta com argônio. Neste ponto Mel (0,21 mL, 3,31 mmols) foi adicionado, seguido por sob gotejamento adição de 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de potássio em THF (0,66 mL, 0,66 mmol). Após agitação por 5 min a 0°C, a reação foi extinta via adição de NaHCO₃ saturado e, então, diluída com Et₂O (30 ml) e suficiente água para dissolver todos os sólidos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com Et₂O (1 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna foi realizado (0% - 10% MeOH em DCM como eluente) para gerar 198 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,07 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,29 – 1,17 (m, 2H), 1,03 (s, 20H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=618,7 (M+H).

Etapas 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin- 5-il][4-(metoximetil)-2-furil]metanona.

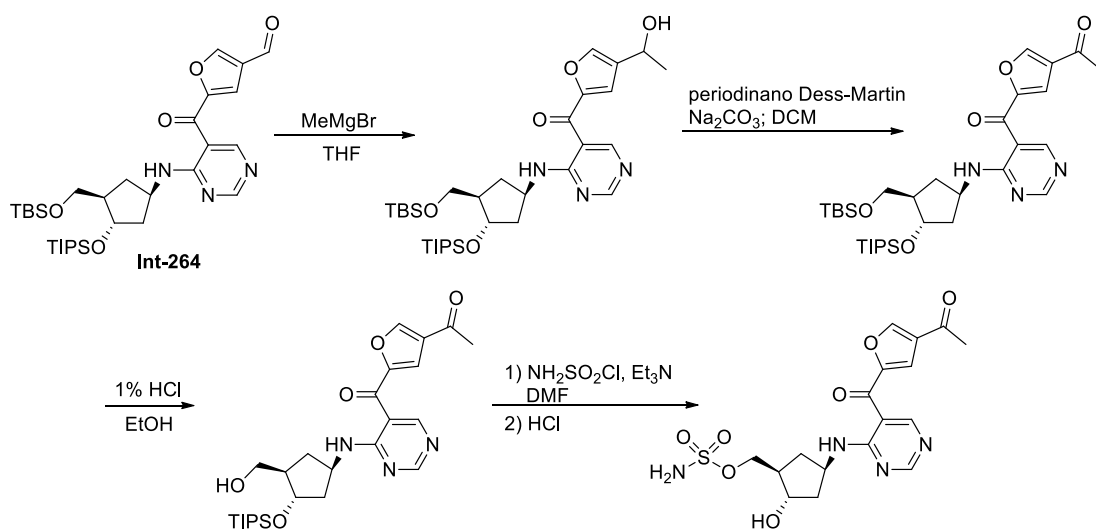
[00746] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 137 Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,06 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,70 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 1H), 1,03 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z*=504,7 (M+H).

Etapas 3: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-4-({5-[4-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila.

[00747] O composto do título foi preparado de modo análogo ao

Exemplo 137 Etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,90 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (dd, $J = 9,7, 6,0$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 9,7, 7,0$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z=427,5$ (M+H).

Exemplo 139: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-Acetil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-234



Etapa 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il){4-[(1S)-1-hidroxietil]-2-furil}metanona e [4-({(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il){4-[(1R)-1-hidroxietil]-2-furil}metanona.

[00748] Uma solução de Int-264 (318 mg, 0,53 mmol) em THF (12,7 mL) foi resfriada até 0°C e 3,0 M brometo de metilmagnésio em Et_2O (352,2 μL , 1,057 mmol) foi adicionado sob gotejamento. A mistura foi, então, agitada a 0°C por uma hora. A reação foi extinta via adição de NaHCO_3 saturado (15 mL). Mistura de reação foi, então, diluída com água (15 mL) e Et_2O (50 mL). Camadas foram separadas e a camada

aquosa foi extraída 2 x Et₂O (40 mL cada). Camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 199 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 1H), 4,82 – 4,68 (m, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 2H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=618,9 (M+H).

Etapla 2: 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-furil)etanona.

[00749] A uma solução de mistura produzida na Etapa 1 (50,0 mg, 0,08 mmol) em DCM (1,92 mL) foram adicionados NaHCO₃ (27,2 mg, 0,32 mmol) e, então, periodinano Dess-Martin (68,6 mg, 0,16 mmol) e a mistura foi agitada em ta por uma hora. A reação foi extinta por adição de uma mistura 1:1:1 de água, NaHCO₃ saturado e tiosulfato de sódio saturado (30 mL). A mistura resultante foi diluída com DCM (30 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída 2 x DCM (20 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 70% EtOAc em hexanos como eluente) gerou 45 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,03 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,63 – 3,48 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,30 – 1,17 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=616,6 (M+H).

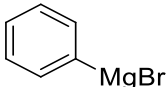
Etapa 3: 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin- 5-il]carbonil}-3-furil)etanona.

[00750] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 137 Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,09 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,92 – 4,79 (m, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 2,53 (s, 4H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,37 (dt, *J* = 13,3, 7,9 Hz, 1H), 1,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 21H). LCMS (FA): *m/z*=502,6 (M+H).

Etapa 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-Acetil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

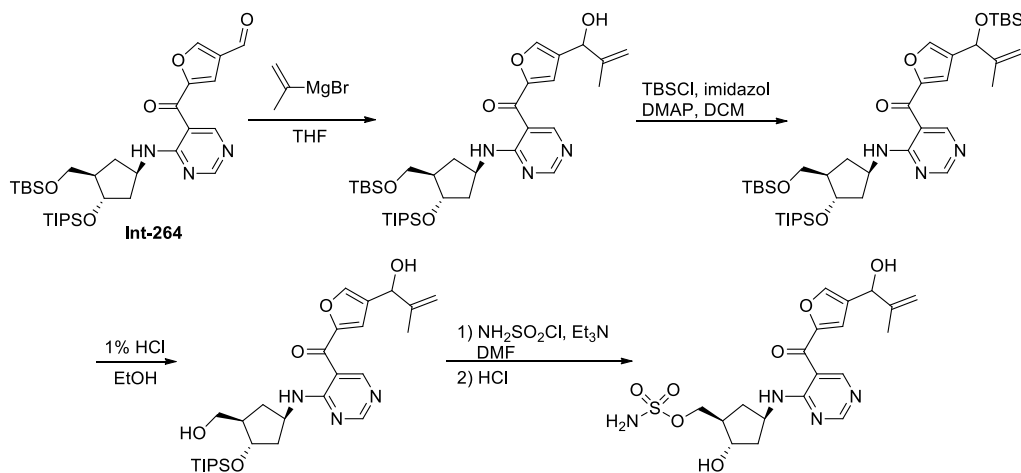
[00751] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 137 Etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 – 8,88 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z*=425,4 (M+H).

[00752] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados.

Reagente de Grignard	N.º de Composto
	I-208

Exemplo 140: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-

ii)amino]ciclopentil}metila I-197



Etapas 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(triisopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*S*)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}metanona e [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(triisopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*R*)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}metanona.

[00753] Uma solução de Int-264 (485 mg, 0,81 mmol) em THF (7,53 mL) foi resfriada até -30°C em cujo ponto 0,5 M brometo de isopropenilmagnésio em THF (3,22 mL, 1,61 mmol) foi adicionado sob gotejamento durante 10 min. Após agitação por 10 min, a reação foi extinta via adição de NaHCO₃ saturado e deixada aquecer até ta. Mistura de reação foi, então, particionada entre água (10 mL adicionais) e EtOAc (60 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída 2 x EtOAc (40 mL cada). Camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 80% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 253 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,03

(m, 3H), 1,73 – 1,64 (m, 4H), 1,28 – 1,17 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,88 – 0,82 (m, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS (FA): m/z =644,5 (M+H).

Etapa 2: {4-[(1S)-1-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(1R)-1-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00754] A uma solução da mistura produzida na Etapa 1 (245 mg, 0,38 mmol) em DMF (2,42 mL) foram adicionados 1H-imidazol (77,7 mg, 1,14 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (4,65 mg, 0,04 mmol) e TBSCl (86,0 mg, 0,57 mmol). A reação foi agitada em ta por 6 h. Porções adicionais de 1H-imidazol (129 mg, 1,90 mmol) e TBSCl (172 mg, 1,14 mmol) foram adicionadas e agitação foi continuada em ta durante a noite. A reação foi vertida em NaHCO₃ saturado (10 mL) e, então, diluída com água (10 mL) e EtOAc (40 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 239 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,07 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,03 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 3: {4-[(1S)-1-Hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(1R)-1-Hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-

il]metanona.

[00755] A uma solução resfriada em gelo de uma mistura produzida na Etapa 2 (235 mg, 0,31 mmol) em EtOH (5,00 mL, 85,6 mmols) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (5,00 mL, 0,60 mmol) a 0°C. O frasco de reação foi tampado e a reação foi colocada no freezer durante a noite. A mistura foi deixada aquecer até ta com agitação por 5 h. A reação foi extinta por adição de solução de NaHCO₃ saturado (20 mL) e diluída com água (10 mL) e EtOAc (50 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída EtOAc (40 mL). Camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 161 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,00 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 3,62 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,28 – 1,15 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 6H). LCMS (FA): *m/z*=644,5 (M+H).

Etapa 4: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-Hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-Hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

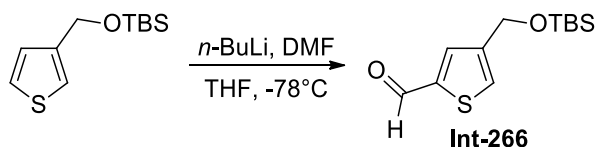
[00756] A uma solução da mistura produzida na Etapa 3 (155 mg, 0,24 mmol) em DMF (2,00 mL) e N,N-di-isopropiletilamina (0,21 mL, 1,20 mmol) foi adicionada clorossulfonamida (111 mg, 0,96 mmol) a 0°C e a mistura foi agitada por 10 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (30 mL) e extraída com EtOAc (50 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e

concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 40% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 146 mg do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,03 (s, 1H), 8,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,04 (d, J = 14,8 Hz, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 4,22 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,99 (d, J = 2,6 Hz, 21H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (FA): m/z =732,5 (M+H).

Etapas 5: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila.

[00757] A uma solução da mistura produzida na Etapa 4 (142 mg, 0,20 mmol) em THF (4,78 mL) foi adicionado TBAF hidrato (110 mg, 0,39 mmol) e a mistura foi agitada em ta por uma hora. Mistura de reação foi particionada entre água (10 mL) e EtOAc (30 mL). Camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% MeOH em DCM como eluente) para gerar 38 mg do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,71 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,33 – 1,23 (m, 1H). LCMS (FA): m/z =453,5 (M+H).

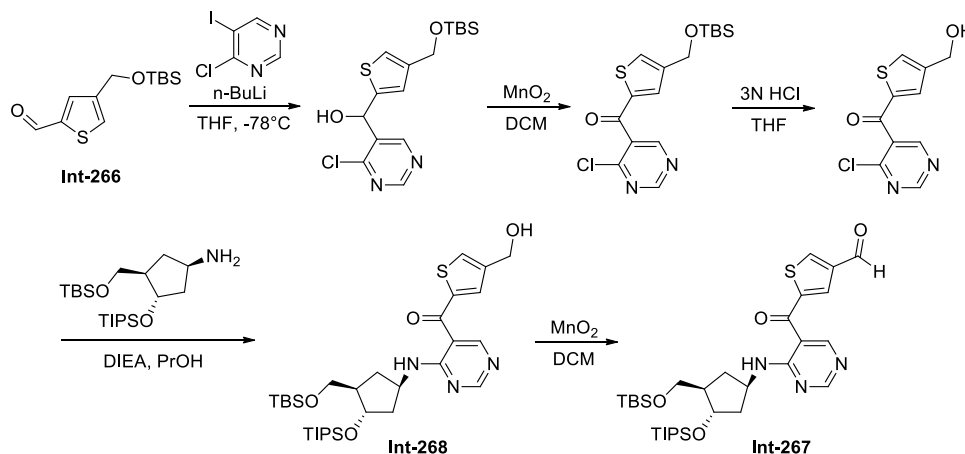
Exemplo 141: 4-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)tiofeno-2-carbaldeído Int-266



Etapa 1: 4-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)tiofeno-2-carbaldeído.

[00758] Uma solução de *tert*-butil(dimetil)(3-tienilmetóxi)silano (8,78 g, 38,4 mmols) em THF (140 mL) foi resfriada a -78°C . 1,40 M de *sec*-BuLi em ciclo-hexano (35,7 mL, 50,0 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa à solução a -78°C e a mistura foi agitada por 30 segundos. DMF (5,95 mL, 76,9 mmols) foi adicionado a -78°C e a mistura de reação foi deixada aquecer até ta durante 30 min. Reação foi extinta com 5 ml de ácido acético e a solução foi vertida em 60 ml de água e extraída com 100 ml EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e a mistura foi purificada por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como óleo incolor (rendimento = 6,91 g). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (p, J = 1,2 Hz, 1H), 4,70 – 4,54 (s, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Exemplo 142: 5-{[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino}pirimidin-5-il]carbonil}tiofeno-3-carbaldeído Int-267



Etapa 1: rac-[4-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00759] Os compostos do título foram preparados de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7. LCMS (AA) M+1 371,1

Etapa 2: [4-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00760] Os compostos do título foram preparados de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. LCMS (FA) M+1 369,1

Etapa 3: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona

[00761] Uma solução de [4-({[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (7,51 g, 20,4 mmols) em 40 ml 2% HCl em EtOH foi agitada em ta por duas hora. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (30% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 3,24g (62,5%) do composto do título como óleo incolor. LCMS (AA): $m/z = 255,0$ (M+1).

Etapa 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona Int-268

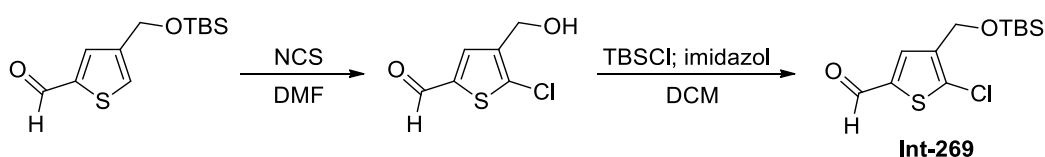
[00762] Uma solução de (4-cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona (2,66 g, 10,4 mmols), **Int-260** (4,82 g, 12,0 mmols) e *N,N*-di-isopropiletilamina (5,45 mL, 31,3 mmols) em *i*-PrOH (70,0 mL) foi agitada a 60°C por uma hora. A solução foi vertida em 50ml de água e a mistura foi extraída com DCM (80 ml x2). Os orgânicos combinados foram concentrados em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (50% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 6,14g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 2H),

1,68 (m, 2H), 1,03 (s, 21H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 5: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil}tiofeno-3-carbaldeído

[00763] Uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona (1,28 g, 2,06 mmols) em DCM (180,0 mL), então MnO₂ (3,59 g, 41,3 mmols) foi adicionado a esta solução com agitação por duas hora. Mais MnO₂ (0,90 g, 10,3 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada por 4 h em ta. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro foi lavada com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado para gerar 0,98 g (77%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,24 – 2,02 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Exemplo 143: 4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-clorotiofeno-2-carbaldeído Int-269



Etapa 1: 5-Cloro-4-(hidroximetil)tiofeno-2-carbaldeído.

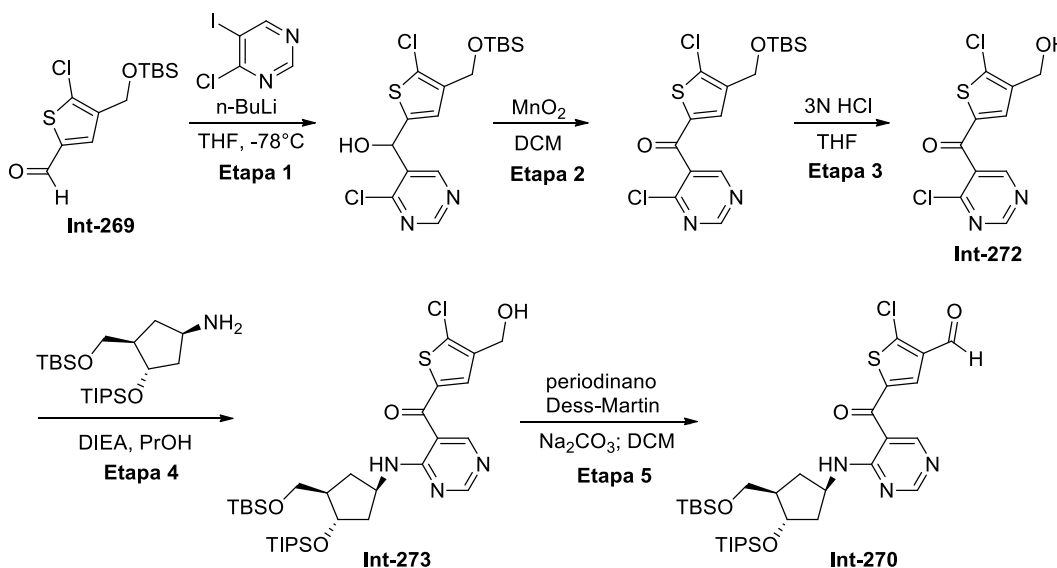
[00764] A uma solução de 4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)tiofeno-2-carbaldeído (1,75 g, 6,82 mmols) em DMF (30 mL) foi adicionado NCS (1,88 g, 14,1 mmols) em uma porção. A mistura de reação foi, então, agitada a 50°C por 3 h. A mistura de reação foi deixada resfriar até ta. A reação foi diluída com 50 ml de água e extraída com EtOAc (x 2). A camada EtOAc combinada foi lavada com salmoura, seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o

composto do título como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,41 – 3,18 (br s, 1H).

Etapa 2: 4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-clorotiofeno-2-carbaldeído.

[00765] A uma solução de 5-cloro-4-(hidroximetil)tiofeno-2-carbaldeído em DCM (30 mL), TBSCI (1,23 g, 8,19 mmols) e 1H-imidazol (0,93 g, 13,6 mmols) e a reação foi agitada em ta por uma hora. A mistura de reação foi extinta por adição de água (60 mL) e extraída com DCM (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas por salmoura, secas por Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um óleo incolor (rendimento = 1,7g). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Exemplo 144: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-clorotiofeno-3-carbaldeído Int-270



Etapa 1: [4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-cloro-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00766] Uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (1,2 g, 5,0 mmols)

em THF (37,3 mL) foi resfriada a -78°C. À solução foi adicionada sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (3,96 mL, 9,90 mmols) a -78°C e a mistura foi agitada por 30 min na mesma temp. À mistura foi adicionada sob gotejamento uma solução de 4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-5-clorotiofeno-2-carbaldeído (1,2 g, 4,1 mmols) em THF (7,5 mL) a -78°C e a reação foi agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado (150mL) e extraída com EtOAc (50mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,4 g do composto do título como óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,97 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,48 – 3,09 (br s, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapas 2: [4-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil]-5-cloro-2-tienil][4-cloropirimidin-5-il)metanona Int-271.

[00767] A uma solução de [4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-5-cloro-2-tienil][4-cloropirimidin-5-il)metanol (1,88 g, 4,64 mmols) em DCM (97,2 mL) foi adicionado MnO₂ (4,03 g, 46,4 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 12 h. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi rinsado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 1,59 g (85 %) do composto do título como óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 2H), 0,86 (s, 10H), 0,07 (s, 6H).

Etapas 3: [5-Cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil][4-cloropirimidin-5-il)metanona Int-272

[00768] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocado [4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-5-cloro-2-tienil][4-cloropirimidin-5-il)metanona (2,07 g, 5,13 mmols), THF (24,0 mL) e 2,0 M de HCl em

água (4,00 mL, 8,00 mmols). A reação foi agitada em ta. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e a camada aquosa foi extraída 3x com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente DCM/EtOAc para gerar o composto do título como um sólido amarelo (rendimento = 1,17g). LCMS (FA): *m/z* = 291,1 (M+1)

Etapas 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona Int-273.

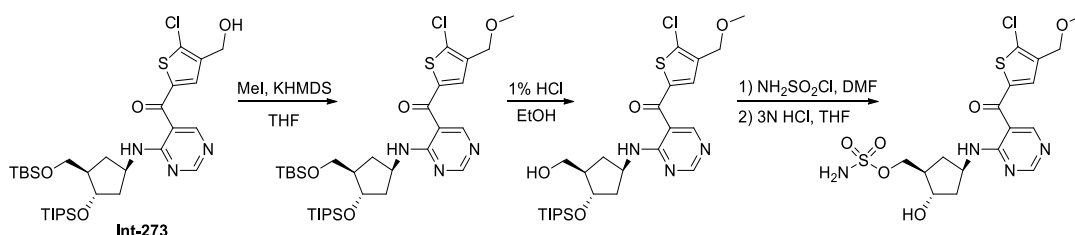
[00769] Em um recipiente de reação de microondas, A uma solução de **Int-260** (764 mg, 1,90 mmol) e [5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (500 mg, 1,73 mmol) em 1-propanol (14,0mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (1,00 mL, 5,74 mmols). O recipiente de reação foi purgado com argônio e, então, vedado. A mistura foi agitada por duas horas a 70°C, então concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NH₄Cl saturado (x2), água (x1), salmoura (x1) e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente DCM/EtOAc para gerar o composto do título como um resíduo amarelo (rendimento = 1,04g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapas 5: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-clorotiofeno-3-carbaldeído.

[00770] Um frasco de fundo redondo de 50mL sob nitrogênio foi

carregado com [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)][5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona (0,57 g, 0,87 mmol) e DCM (10 mL). À mistura foi adicionado periodinano Dess-Martin (0,55 g, 1,31 mmol) em uma porção única e a mistura foi agitada com resfriamento a 0°C por 30 min. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado seguido por extração com DCM. A porção orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como um resíduo amarelo (rendimento = 0,88 g). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,88 – 4,76 (m, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Exemplo 145: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila. I-218



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)][5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]metanona.

[00771] A uma solução de Int-273 (369 mg, 0,56 mmol) em THF (25,0 mL) foi adicionado MeI (0,19 mL, 2,96 mmols) seguido por sob gotejamento adição de 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de potássio em THF (0,59 mL, 0,59 mmol) a 10°C e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi extinta via adição de NaHCO₃ saturado e, então, diluída com

Et₂O (30 ml) e água suficiente para dissolver todos os sólidos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com Et₂O (20 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 127 mg (34 %) do composto do título como óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,71 (ddd, *J* = 12,9, 9,1, 6,0 Hz, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapas 2: **[5-Cloro-4-(metoximetil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il]metanona.**

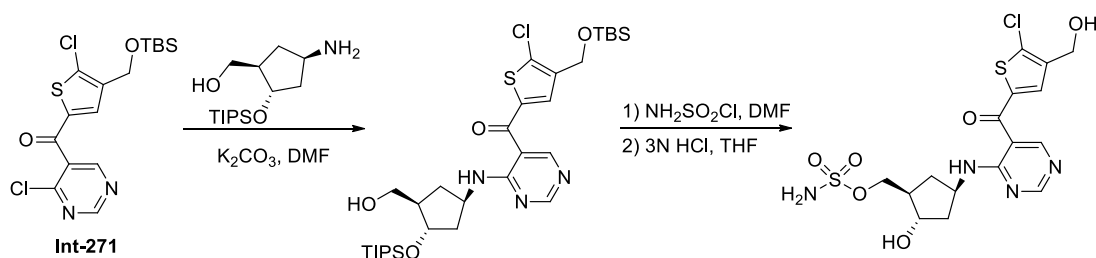
[00772] A uma solução de [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]metanona (127 mg, 0,19 mmol) em EtOH (3,5 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (4,50 mL, 0,54 mmol) em ta e a mistura foi assentada em um refrigerador por 19 h. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com água e EtOAc. Após separação das duas camadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20% - 50% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 87 mg (83 %) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,80 (h, *J* = 7,6 Hz, 1H),

4,41 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,49 (dt, $J = 13,4, 8,1$ Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 1,84 (dt, $J = 13,4, 6,5$ Hz, 1H), 1,31 (dt, $J = 13,1, 7,9$ Hz, 1H), 1,07 (s, 21H).

Etapa 3: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila.

[00773] A uma solução de [5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil][4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino]pirimidin-5-il]metanona (87,1 mg, 0,16 mmol) em DMF (1,87 mL, 24,2 mmols) foi adicionada trietilamina (0,15 mL, 1,10 mmol) seguido por clorossulfonamida (90,8 mg, 0,79 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por 30 min. Para a reação foi adicionado 3,0 M de HCl (2,00 mL, 6,00 mmols) a 0°C e, então, a reação foi aquecida até ta por 3 h. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa a 10% de LiCl, salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (10% MeOH em DCM como eluente) para gerar 67 mg (90 %) do composto do título como sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,10 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 479,1$ (M+H).

Exemplo 146: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila. I-211



Etapas 1: [4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-cloro-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

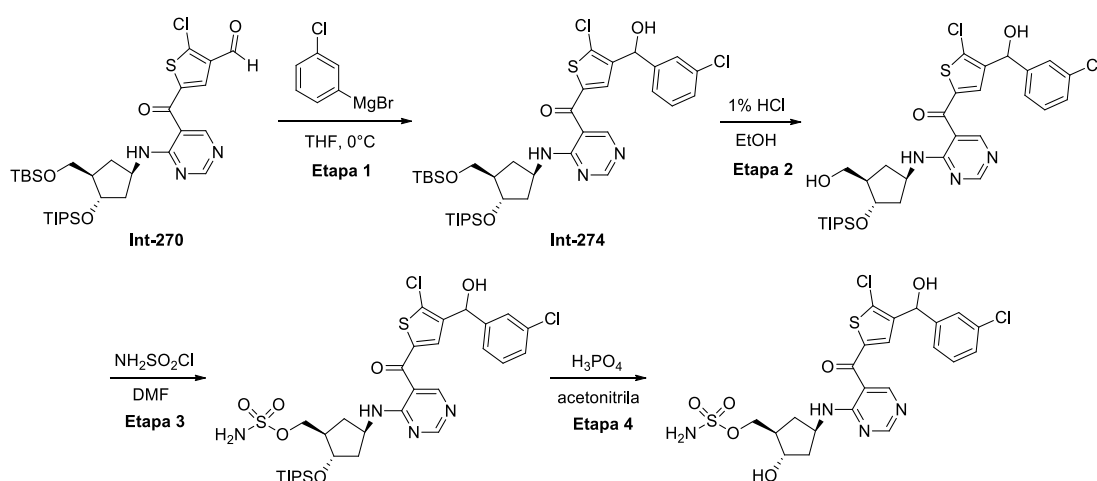
[00774] **Int-259** (84,3 mg, 0,29 mmol), Int-271 (105 mg, 0,26 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (0,14 mL, 0,78 mmol) e i-PrOH (2,1 mL) foram colocados em um frasco de reação em microondas sob nitrogênio e agitados a 70°C por uma hora. A reação foi resfriada em ta. A reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com EtOAc e a mistura foi lavada com NH₄Cl saturado (x2), salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em DCM como eluente) para gerar o composto do título como óleo amarelo (rendimento = 143 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,81 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,55 – 2,43 (m, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,67 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Etapas 2: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila.

[00775] A uma solução de [4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-cloro-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (143 mg, 0,22 mmol) em DMF (4,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (41,0 mg, 0,36 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 20 min. Uma quantidade pequena de mais clorossulfonamida foi adicionada e a reação foi agitada por 20 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e água foi adicionada. A reação foi extraída EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com 10% LiCl em água (x2), salmoura, secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O

resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (10% - 70% EtOAc em DCM como eluente) para gerar um óleo amarelo. Este óleo foi diluído com THF (1,41 mL, 17,4 mmols), 4,0 M de HCl (0,94 mL, 3,76 mmols) foi adicionado em ta e a mistura foi agitada por durante a noite. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado com hexanos. O precipitado coletado via filtração a vácuo, lavado com hexanos e seco sob alto vácuo para gerar o composto do título como sólido amarelo (rendimento = 45 mg). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (ddd, *J* = 12,5, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 1,43 (dt, *J* = 13,0, 9,2 Hz, 1H).

Exemplo 147: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-9



Etapa 1: [[4-({(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il){5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}metanona e [[4-

{{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il}[5-cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}metanona Int-274.

[00776] A uma solução de Int-270 (373 mg, 0,57 mmol) em THF (5,34 mL) foi adicionado 0,5 M de brometo de 3-clorofenilmagnésio em THF (2,29 mL, 1,14 mmol) a 0°C e a mistura foi, então, agitada a 0°C por uma hora. Para a reação foi adicionado mais 0,5 M de brometo de 3-clorofenilmagnésio em THF (1,5 mL) e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 220 mg (50 %) dos compostos do título. LCMS (FA): *m/z* = 766,3 (M+H).

Etapla 2: {5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}[4-{{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}[4-{{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00777] A uma solução de Int-274 (122 mg, 0,16 mmol) em EtOH (1 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (4,62 mL, 0,56 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por uma hora a 0°C então mantida no refrigerador durante a noite. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada água e extraído com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 100 mg (96 %) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 652,1 (M+H).

Etapla 3: Sulfamato de {{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

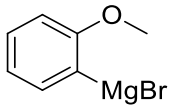
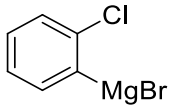
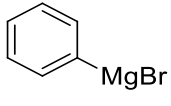
[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-Cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

[00778] A uma solução do produto da etapa 2 (114 mg, 0,18 mmol) em DMF (0,8 mL) foi adicionada clorossulfonamida (40,5 mg, 0,35 mmol) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 120 mg (94 %) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 731,2 (M+H).

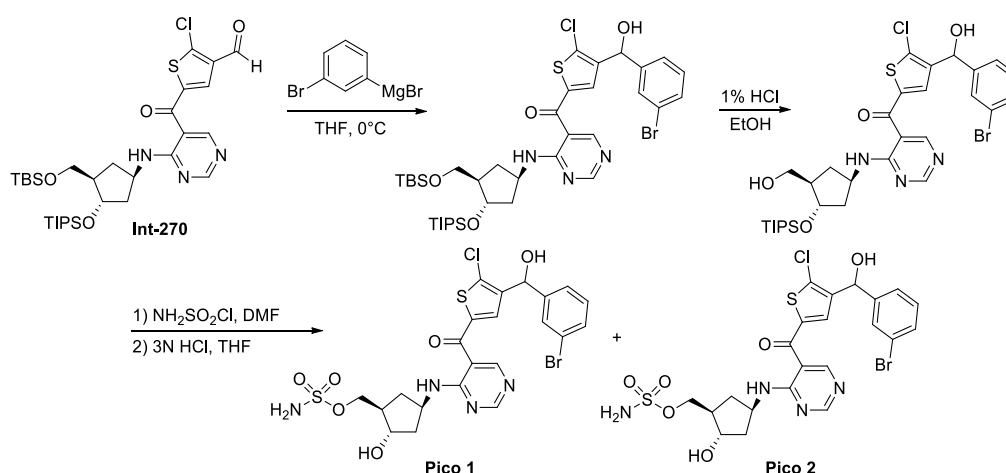
Etapla 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila.

[00779] A uma solução do produto a partir da etapa 3 (125 mg, 0,17 mmol) em CH₃CN (1 mL) foi adicionado H₃PO₄ (1 mL) a 0°C e a reação foi agitada em ta por uma hora. A reação foi extinta por adição de 1M Na₂CO₃ e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 33 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 574,9 (M+H).

[00780] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir do Reagente de Grignard apropriada na etapa 1.

Etapa 1 Reagente de Grignard	no. de Composto
	I-85
	I-86
	I-56

Exemplo 148: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-16a e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila. I-16b



Etapa 1: {4-[(S)-(3-Bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)metil]-4-[(triisopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(R)-(3-Bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-

{[(*terc*-butil(dimetil)silil)óxi]metil}-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00781] A uma solução de Int-270 (236 mg, 0,36 mmol) em THF (12,0 mL) foi adicionado 0,5 M brometo de 3-bromofenilmagnésio em THF (0,87 mL, 0,43 mmol) a 0°C. A reação foi deixada agitar a 0°C por 5 min e, então, foi aquecida até ta por 3 h. A mistura de reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 94 mg (32%) dos compostos do título. LCMS (FA): *m/z* = 810,2 (M+H).

Etapla 2: {4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00782] A uma solução dos produtos da etapa 1 (94 mg, 0,12 mmol) em EtOH (2,00 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (12 mL) em ta e a reação foi colocada em refrigerador durante a noite. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para gerar 76 mg (94%) dos compostos do título brutos. LCMS (FA): *m/z* = 650,2 (M+H).

Etapla 3: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-bromofenil)(hidróxi)me

til]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila.

[00783] A uma solução dos produtos a partir da etapa 2 em DMF (15,0 mL) foram adicionados trietilamina (0,14 mL, 1,01 mmol) seguido por clorossulfonamida (0,24 g, 2,1 mmols) em ta. A reação foi agitada por duas hora. À mistura foi adicionado 4 ml de água e 4 ml de 12 M HCl e a mistura resultante foi agitada em ta durante a noite. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO₄ e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 112 mg (18%) de primeiro composto eluindo e 152 mg (24%) do segundo composto eluindo, a caracterização dos quais é aqui descrita.

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila

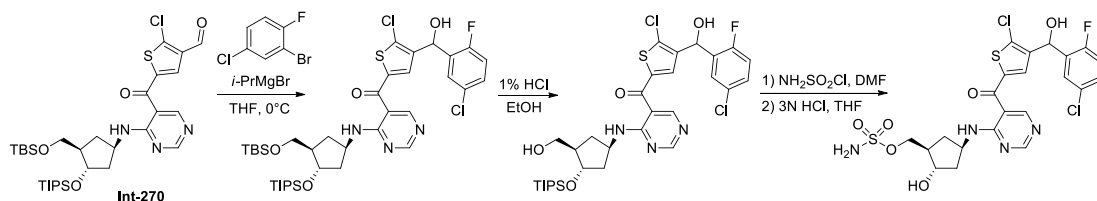
[00784] Pico 1: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 1H), 4,28 - 4,09 (m, 3H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,51 - 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 618,9 (M+H)

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila

[00785] Pico 2: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 (s,

1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 1H), 4,31 - 4,07 (m, 3H), 2,59 - 2,41 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 1H), 1,52 - 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 618,9$ (M+H).

Exemplo 149: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila. I-48



Etapas 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}metanona e [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}metanona.

[00786] A uma solução de 3-bromo-1-cloro-4-fluorobenzeno (69,0 uL, 0,57 mmol) em THF (5,00 mL) a 0°C foi adicionado sob gotejamento 2 M de cloreto de isopropilmagnésio em Et₂O (0,31 mL, 0,62 mmol) e a mistura foi agitada a 0°C por uma hora e, então, aquecida até ta durante a noite. Esta mistura foi adicionada sob gotejamento A uma solução de Int-270 (185 mg, 0,28 mmol) em THF (8,0 mL) a -40°C e a reação foi deixada agitar em 30 min na mesma temperatura. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20%

EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,14g (63%) dos compostos do título. LCMS (FA): m/z =782,2 (M+H)

Etapa 2: {5-Cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {5-Cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

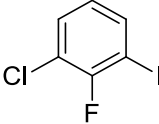
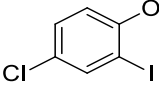
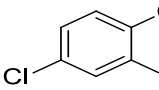
[00787] A uma solução dos produtos a partir etapa 1 (0,15 g, 0,20 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi adicionado 15 ml de 1% HCl em solução de EtOH e a reação foi deixada repousar a 4°C durante a noite. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO₄ e concentrados em vácuo para gerar 0,12g (91%) dos compostos do título brutos. LCMS (FA): m/z =668,6 (M+H)

Etapa 3: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

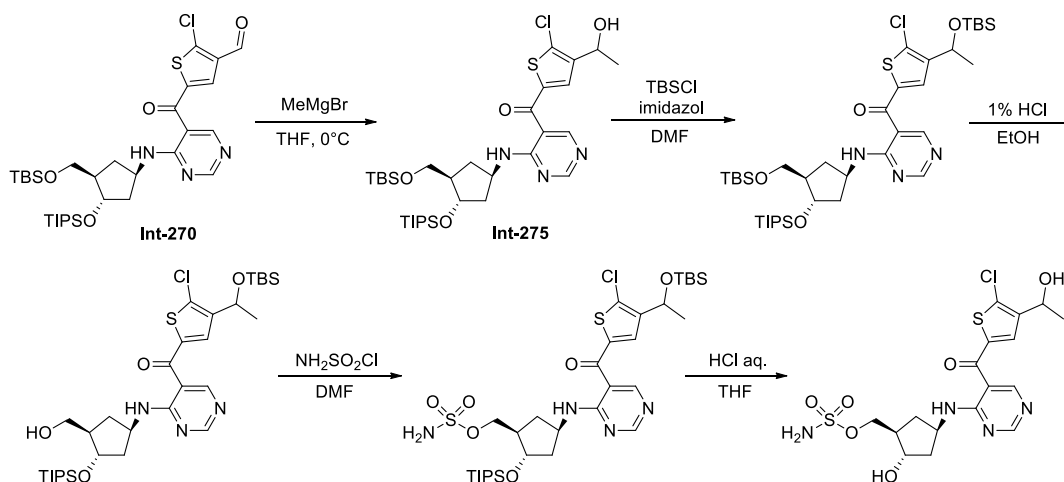
[00788] A uma solução dos produtos a partir da etapa 2 (120 mg, 0,18 mmol) em DMF (0,85 mL) foi adicionada clorossulfonamida (25,7 mg, 0,22 mmol) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. À mistura foi adicionado 6 M HCl (1,5 mL) e a reação foi agitada em ta durante a noite. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 23 mg (21%) dos compostos do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H),

8,60 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,27 - 4,09 (m, 3H), 2,60 - 2,44 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,52 - 1,33 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 591,1$ (M+H).

[00789] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados.

Reagente halogenado da Etapa 1	no. de Composto
	I-40
	I-63
	I-149

Exemplo 150: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxietil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxietil]metila I-226



Etapa 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(S)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona e [4-({(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-Butil(dime

til)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(R)-1-hidroxietyl]-2-tienil}metanona Int-275.

[00790] Int-270 (881 mg, 1,35 mmol) foi dissolvida em THF (15,0 mL). A mistura foi resfriada até 0°C e 3,0M de brometo de metilmagnésio foi adicionado sob gotejamento. A mistura foi, então, agitada a 0°C por 30 min. A reação foi extinta por adição NH₄Cl saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por ISCO (50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar os compostos do título como espuma amarela (rendimento = 525 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,12 – 5,03 (m, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 2,49 – 2,37 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapas 2: {4-[(S)-1-[(*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi)etil]-5-cloro-2-tienil}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-[(*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(R)-1-[(*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi)etil]-5-cloro-2-tienil}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-[(*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00791] A uma solução dos produtos a partir da etapa 1 (525 mg, 0,79 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionado 1H-imidazol (160 mg, 2,36 mmols), N,N-dimetilaminopiridina (9,59 mg, 78,5 μmol) e TBSCl (148 mg, 0,98 mmol) e a reação foi agitada durante a noite em ta. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado e diluída com água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com

EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com 10% de LiCl aquoso (x3), salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar os compostos do título como óleo amarelo (rendimento = 556 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,80 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 18H), 0,10 – -0,03 (m, 12H).

Etapla 3: {4-[(*S*)-1-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}etil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(*R*)-1-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}etil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00792] A uma solução dos produtos a partir da etapa 2 (556 mg, 0,71 mmol) em EtOH (15,0 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (20,0 mL, 2,42 mmols) em ta e a mistura foi deixada em repouso a 4°C por 24 h. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna de sílica-gel (20% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar os compostos do título como espuma amarela clara (rendimento = 244 mg). LCMS (FA): *m/z* = 668,3 (M+1)

Etapla 4: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}etil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi}etil]-5-

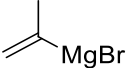
cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil]metila.

[00793] Uma solução dos produtos a partir da etapa 3 (244 mg, 0,37 mmol) em DMF (5,0 mL) foi resfriada a 0°C sob uma atmosfera de argônio. Clorossulfonamida (63,2 mg, 0,55 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 20 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e água. A reação foi extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com 10% LiCl em água, salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (10% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 210 mg (77 %) do composto do título como espuma amarela clara. LCMS (FA): *m/z* = 747,3 (M+1).

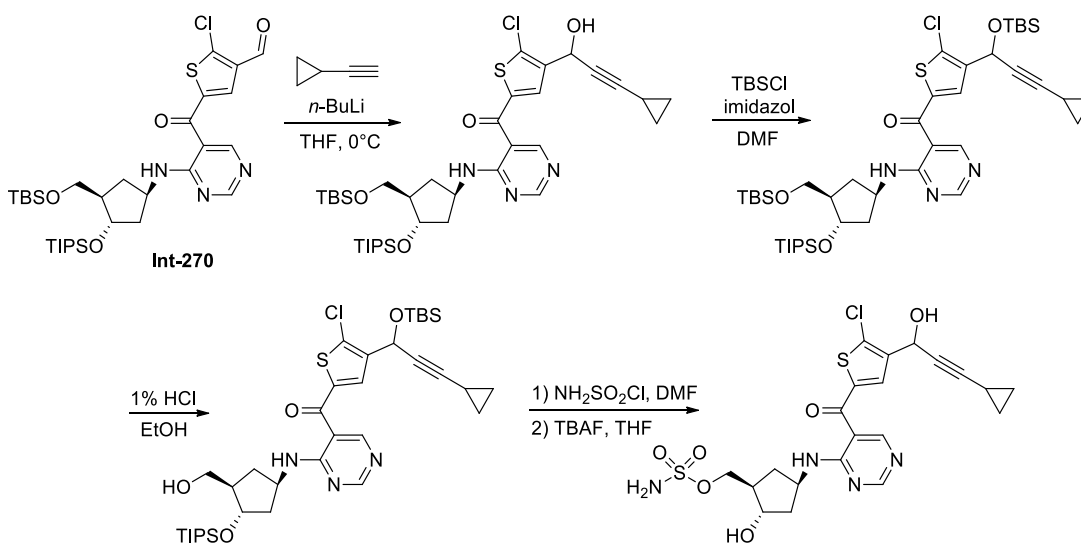
Etapas 5: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxietil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxietil]metila.

[00794] A uma solução dos produtos a partir da etapa 5 em THF (5,00 mL, 61,6 mmols) foi adicionado 4,0 M de HCl (4,00 mL, 16,0 mmols) em ta e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi triturado com hexanos. O precipitado foi coletado via filtração a vácuo, lavado com hexanos e seco sob elevado vácuo para gerar 134 mg (99 %) dos compostos do título como sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,99 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 4H). LCMS (FA): *m/z* = 477,1 (M+1).

[00795] O composto listado na tabela abaixo foi preparado de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida listados usados na Etapa 1:

Etapa 1 Reagente de Grignard	no. de Composto
 MgBr	I-141

Exemplo 151: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1S)-3-ciclopropil-1-hidroxi-prop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1R)-3-ciclopropil-1-hidroxi-prop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila. I-150



Etapa 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1S)-3-ciclopropil-1-hidroxi-prop-2-in-1-il]-2-tienil}metanona e [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1R)-3-ciclopropil-1-hidroxi-prop-2-in-1-il]-2-tienil}metanona.

[00796] Uma solução de ciclopropil acetileno (0,20 mL, 2,41 mmols) em THF (5,00 mL) foi resfriada a -78°C sob uma atmosfera de argônio. À solução foi adicionada sob gotejamento 2,5 M de *n*-BuLi em hexano

(1,00 mL, 2,50 mmols) e a solução foi agitada por 30 min. Esta mistura foi adicionada a uma solução de Int-270 (511 mg, 0,78 mmol) em THF (9,0 mL) a -78°C sob uma atmosfera de argônio e a reação foi agitada por 5 min. A reação foi extinta com 10mL de NH₄Cl saturado e deixada aquecer até ta. A reação foi extraída com Et₂O (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar os compostos do título como uma espuma amarela (rendimento = 373 mg). LCMS (FA): *m/z* = 718,4 (M+1).

Etapla 2: {4-[(1*S*)-1-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi}-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(1*R*)-1-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi}-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00797] A uma solução dos produtos da etapa 1 (377 mg, 0,53 mmol) em DMF (3,34 mL) foram adicionados 1*H*-imidazol (107 mg, 1,57 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (6,41 mg, 52,5 μ mol) e TBSCl (98,8 mg, 0,66 mmol). A reação foi agitada durante a noite em ta e, então, extinta com NH₄Cl saturado e diluída com água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com 10% LiCl aquoso (x3), salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (10% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar os compostos do título como óleo amarelo (rendimento = 311mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,80 (q, *J* = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 4,30

(s, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 2H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 18H), 0,81 – 0,65 (m, 4H), 0,14 (d, $J = 16,8$ Hz, 6H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 3: {4-[(1S)-1-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi]-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(1R)-1-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi]-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona.

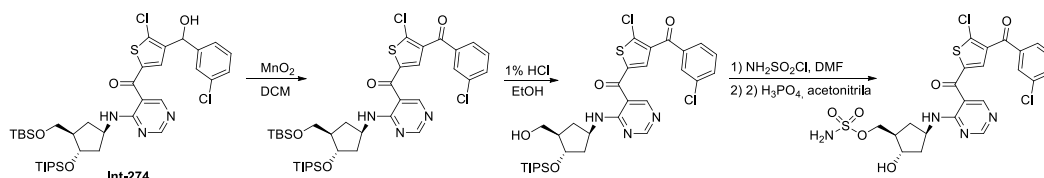
[00798] A uma solução dos produtos a partir da etapa 2 (311 mg, 0,37 mmol) em EtOH (8,0 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (10,5 mL, 1,27 mmol) em ta e a mistura foi deixada em repouso a 4°C por 24 h. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (25% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar os compostos do título como espuma amarela clara (rendimento = 179 mg). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,55 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 2H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,40 – 1,26 (m, 2H), 1,11 (s, 21H), 0,91 (s, 9H), 0,84 – 0,75 (m, 2H), 0,68 – 0,56 (m, 2H), 0,16 (d, $J = 18,5$ Hz, 6H).

Etapa 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-Cloro-4-[(1S)-3-ciclopropil-1-hidroxi-prop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({5-Cloro-4-[(1R)-3-ciclopropil-1-hidroxi-prop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00799] Uma solução dos produtos da etapa 3 (179 mg, 0,25 mmol) em DMF (3,0 mL) foi resfriada até 0°C, a qual foi adicionada trietilamina (0,25 mL, 1,79 mmol) seguido por clorossulfonamida (0,16

g, 1,39 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 30 min e, então, a mistura foi aquecida até ta. Após 3 h, a reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa 10% de LiCl (x3), salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o produto como sólido esbranquiçado. O resíduo foi diluído com THF (2,0 mL) e, então, adicionado A uma solução de TBAF hidrato (93,7 mg, 0,34 mmol) em THF (0,75 mL) em ta e a mistura foi agitada por 4 h. A reação foi extinta por adição de água (50mL) e extraída com EtOAc (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% MeOH em DCM como eluente) para gerar os compostos do título como sólido amorfo laranja claro (rendimento = 57 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 0,82 – 0,76 (m, 2H), 0,67 – 0,60 (m, 2H). LCMS: (FA) M+1 527,1

Exemplo 152: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(3-clorobenzoyl)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila I-207



Etapas 1: 4-((1R,3R,4S)-3-((terc-Butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-((triisopropilsilil)óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(3-clorobenzoyl)-2-tienil]metanona.

[00800] A uma solução de Int-274 (251 mg, 0,33 mmol) em DCM (5

mL) foi adicionado MnO₂ (280 mg, 3,3 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 16 h. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite, lavada com DCM seguido por EtOAc gerou 235mg (94%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 762,7 (M+1).

Etapla 2: [5-Cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino]pirimidin-5-il]metanona.

[00801] A uma solução de [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino]pirimidin-5-il][5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]metanona (230 mg, 0,30 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (8,74 mL, 1,05 mmol) a 0°C e a mistura foi agitada por uma hora a 0°C então mantida no refrigerador durante a noite. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (5 mL) e concentrada em vácuo. Resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc (5 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 45% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 160 mg (82%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 – 7,78 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 4,88 – 4,78 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,38 – 1,30 (m, 1H), 1,07 (s, 21H).

Etapla 3: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

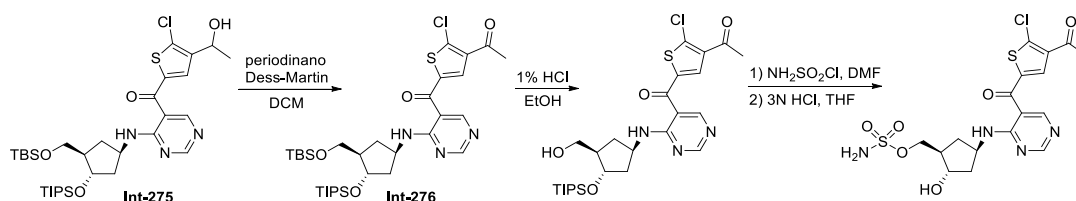
[00802] A uma solução de 5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino]pirimidin-5-il]metanona (150 mg, 0,23

mmol) em DMF (3 mL) foi adicionada clorossulfonamida (53,4 mg, 0,46 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por 10 min. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (7 mL), extraída com EtOAc (5 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Este resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. LCMS (FA): m/z = 727,1 (M+1).

Etapas 4: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila.

[00803] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila (170 mg, 0,23 mmol) e CH₃CN (1 mL). Ácido fosfórico (1 mL) foi adicionado a 0°C e agitado em ta por uma hora. A mistura de reação foi extinta por adição de 1M Na₂CO₃ (5 mL), extraída com EtOAc (5 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo para gerar (51 mg, 38%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)

Exemplo 153: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-Acetil-5-cloro-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila I-242



Etapas 1: 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-

cloro-3-tienil)etanona Int-276.

[00804] Um frasco de fundo redondo de 100mL sob nitrogênio foi carregado com Int-275 (0,11 g, 0,16 mmol) e DCM (2,0 mL). À solução foi adicionado periodinano Dess-Martin (0,11 g, 0,25 mmol) em uma porção única e a reação foi agitada por 5 min. A reação foi vertida em NaHCO₃ saturado e extraída com DCM (x3). Os orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia ISCO (15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como sólido amorfo amarelo (rendimento = 101 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,82 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,51 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapas 2: 1-(2-Cloro-5-[[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil]-3-tienil)etanona.

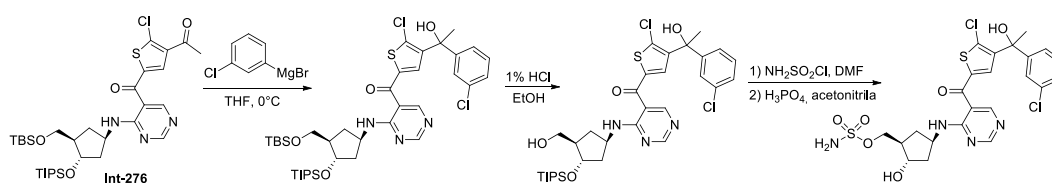
[00805] A uma solução de 1-(5-[[4-((1R,3R,4S)-3-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil)-2-cloro-3-tienil)etanona (101 mg, 0,15 mmol) em Etanol (3,0 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (3,59 mL, 0,43 mmol) em ta e a mistura deixada repousar a 4°C durante a noite. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (40% - 70% EtOAc em DCM como eluente) para gerar o composto do título como um resíduo amarelo escuro (rendimento = 70 mg). LCMS (FA): *m/z* = 552,2 (*M*+1)

Etapas 3: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Acetil-5-cloro-2-

tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00806] A uma solução de 1-(2-cloro-5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona (70 mg, 0,13 mmol) em DMF (3,0 mL) resfriada a 0°C sob uma atmosfera de argônio foi adicionada clorossulfonamida (21,9 mg, 0,19 mmol). A reação foi agitada por 20 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e água foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com 10% LiCl em água (x3), salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (50% EtOAc em DCM como eluente) para gerar o produto sulfamato como espuma amarela. O composto foi diluído com THF (2,0 mL), 4,0 M de HCl em água (1,50 mL, 6,00 mmols) foi adicionado em ta e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (5% MeOH em DCM como eluente) para gerar o composto do título como espuma amarela clara (rendimento = 54mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 475,1

Exemplo 154: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidroxiciclopentil]metila. I-



Etapla 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietyl]-2-tienil}metanona e [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietyl]-2-tienil}metanona.

[00807] Um frasco de fundo redondo com condensador foi carregado com Int-276 (150 mg, 0,22 mmol) e purgado com argônio. A um recipiente de reação foi adicionado THF (2,10 mL) e a solução foi resfriada até 0°C. À solução foi adicionada sob gotejamento 0,5 M de brometo de 3-clorofenilmagnésio em THF (2,93 mL, 1,46 mmol) durante 10 min e a mistura foi agitada a 0°C por uma hora. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 113 mg (64%) dos produtos títulos. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 3H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 3,64 – 3,59 (m, 1H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,06 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Etapla 2: {5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietyl]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietyl]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-

5-il]metanona.

[00808] A uma solução da mistura do produto a partir da etapa 1 (113 mg, 0,15 mmol) em EtOH (0,9 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (4,20 mL, 0,51 mmol) a 0°C e a reação foi deixada agitar por uma hora a 0°C então mantida no refrigerador durante a noite. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (6 mL) solução, concentrada em vácuo, adicionada água e extraída com EtOAc (5 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. LCMS (FA): *m/z* = 664,2 (M+1).

Etapla 3: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

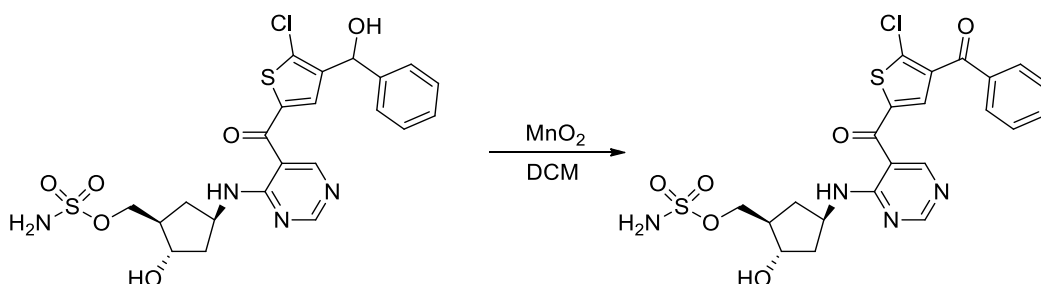
[00809] A uma solução da mistura do produto a partir da etapa 2 (91 mg, 0,14 mmol) em DMF (1 mL) a 0°C foi adicionada clorossulfonamida (31,6 mg, 0,27 mmol) e a reação foi deixada agitar por 10 min. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (5 mL), extraída com EtOAc (5 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. LCMS (FA): *m/z* = 743,4 (M+1).

Etapla 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00810] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com a

mistura de produto a partir da etapa 3 (100 mg, 0,1 mmol) e CH₃CN (1 mL). À solução foi adicionado ácido fosfórico (1 mL) a 0°C e a reação foi deixada agitar por uma hora. A mistura de reação foi extinta por adição de 1M Na₂CO₃ (5 mL), extraída com EtOAc (5 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo para gerar (7 mg, 9%) dos compostos do título. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 3H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,30 – 4,06 (m, 3H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H).

Exemplo 155: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Benzoil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila I-215

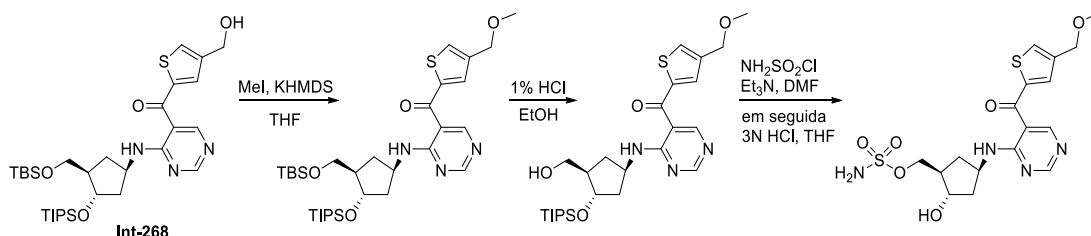


Etapa 1: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Benzoil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila.

[00811] A uma solução de **I-56** (12,0 mg, 22,3 umol) em THF (1,0 mL) foi adicionado MnO₂ (19,4 mg, 0,22 mmol) em ta e a reação foi monitorada por TLC. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (5% MeOH em DCM como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 2 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H),

1,52 – 1,39 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 537,4

Exemplo 156: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila I-217



Etapa 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona.

[00812] Uma solução de Int-268 (0,50 g, 0,81 mmol) em THF (33 mL) foi resfriada até 0°C. À solução foi adicionado MeI (0,25 mL, 4,03 mmols) seguido por sob gotejamento adição de 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de potássio em THF (0,81 mL, 0,81 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar a 0°C por uma hora. A reação foi extinta via adição de água e a mistura foi extraída com éter (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/EtOAc para gerar o composto do título como (rendimento = 0,23 g). LCMS (FA): *m/z* = 635,1 (M+H)

Etapa 2: [4-({(1R,3R,4S)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona.

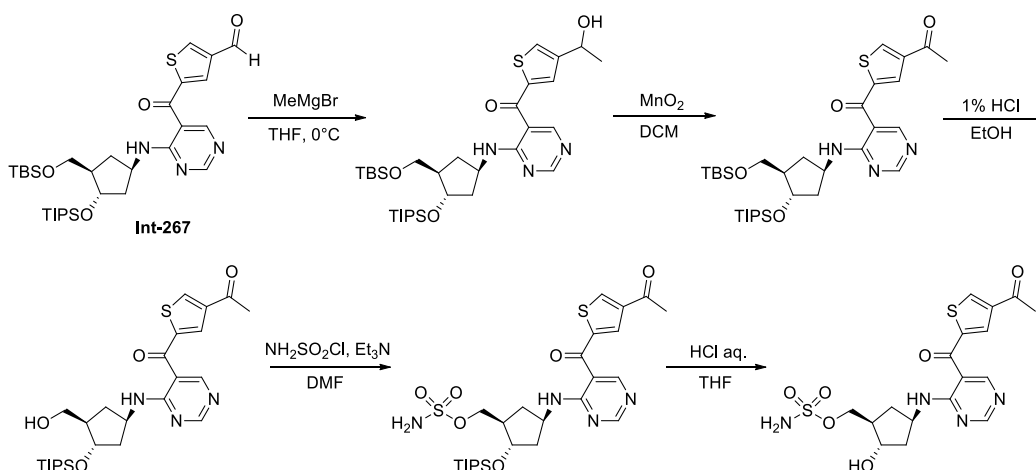
[00813] A uma solução de [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona (0,22 g, 0,35 mmol) em EtOH (8,7 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (8,8 mL, 1,0 mmol) em ta. A solução foi vedada e colocada em um refrigerador por 19 h. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado. Ao resíduo foi adicionada água e

extraído com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente DCM/MeOH para gerar o composto do título como (rendimento = 0,16 g). LCMS (FA): m/z = 520,3 (M+H)

Etapas 3: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila.

[00814] A uma solução de [4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona (0,16 g, 0,31 mmol) em DMF (4,2 mL) foi adicionada trietilamina (0,13 mL, 0,92 mmol) e clorossulfonamida (88,9 mg, 0,77 mmol) e a reação foi agitada por 45 min em ta. À mistura de reação foi adicionado EtOH (1 mL) e THF (1 mL) seguido por adição de 3,0 M de HCl em água (2,57 mL, 7,70 mmols). A mistura foi agitada em ta por 18 h. A reação foi extinta via adição de 3N NaOH até pH 10 e a mistura foi particionada entre água e EtOAc. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente DCM/MeOH para gerar o composto do título (rendimento = 87 mg). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,28 – 4,14 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,53 (dt, J = 13,8, 7,7 Hz, 1H), 2,29 (tq, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 12,5, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,45 (dt, J = 13,0, 9,1 Hz, 1H). LCMS (FA): m/z = 443,5 (M+H)

Exemplo 157: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Acetil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila I-229



Etapas 1: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-Butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-((1*S*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona e [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-Butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-((1*R*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona.

[00815] Uma solução de Int-267 (167 mg, 0,27 mmol) em THF (8,0 mL) foi resfriada até -40°C e 3,0 M de brometo de metilmagnésio em Et₂O (0,18 mL, 0,54 mmol) foi adicionado sob gotejamento via seringa. A reação foi agitada por 10 min a -40°C. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água seguido por salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (60% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 91 mg (53%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 634,4 (M+H).

Etapas 2: 1-(5-{[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-Butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona.

[00816] A uma solução de [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*tert*-butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-((1*S* e 1*R*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona (91 mg, 0,14 mmol) em DCM

(20,0 mL) foi adicionado MnO₂ (187 mg, 2,15 mmols) e a reação foi agitada em ta durante a noite. A mistura foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 87 mg (96%) do produto bruto. LCMS (FA): *m/z* = 632,4 (M+H).

Etapa 3: 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona.

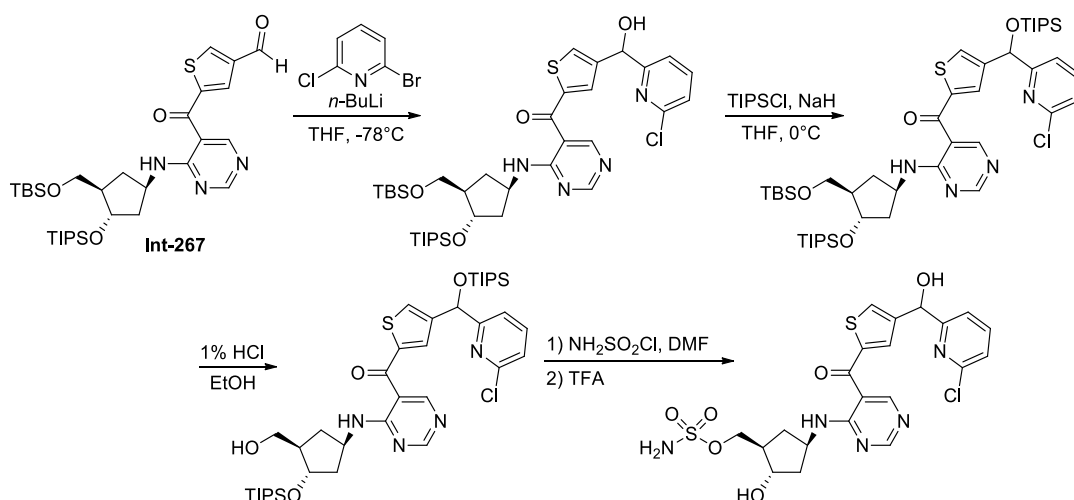
[00817] A uma solução de 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil)óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona (87 mg, 0,14 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (10 mL) e a reação foi colocada no refrigerador durante a noite. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo para gerar 68 mg (95%) do produto bruto. LCMS (FA): *m/z* = 519,2 (M+H).

Etapa 4: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-Acetil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00818] A uma solução de 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona (22 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,19 mL) foi adicionada clorossulfonamida (5,79 mg, 0,05 mmol) em ta e a reação foi agitada por uma hora. À mistura foi adicionado 6 M HCl (3 mL) e a reação agitada em ta durante a noite. A mistura resultante foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado, extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo para gerar 18 mg (87%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,27 - 4,13 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,23 -

2,12 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H). LCMS (FA): m/z =441,0 (M+H).

Exemplo 158: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-29



Etapas 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}metanona e [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}metanona.

[00819] Uma solução de 2-bromo-6-cloropiridina (339 mg, 1,76 mmol) em THF (40,0 mL) foi resfriada até -78°C. 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (0,81 mL, 2,03 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa. A esta solução a -78°C e agitada por 3 min. A solução foi resfriada até -100°C em um banho de nitrogênio líquido e hexano. À mistura foi adicionada uma solução de Int-267 (838 mg, 1,36 mmol) em THF (3 mL) e a reação foi aquecida até -78°C e agitada por 30 min. A mistura de reação foi vertida em 40 mL de água e a mistura foi extraída com DCM (50 mL x2). As camadas orgânicas combinadas

foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 308 mg (31%) dos compostos do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,75 (s, 1H), 8,66 – 8,56 (m, 2H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 10,1, 5,8 Hz, 1H), 2,42 (dt, J = 14,2, 7,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 2H), 1,69 (tdd, J = 12,9, 5,9, 2,0 Hz, 1H), 1,26 – 1,19 (m, 1H), 1,06 (s, 21H), 0,87 (d, J = 0,8 Hz, 9H), 0,02 e 0,02 (cada s, cada 3H).

Etapas 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil)óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-({(*S*)-(6-cloropiridin-2-il)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-tienil)metanona e [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil)óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-({(*R*)-(6-cloropiridin-2-il)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-tienil)metanona.

[00820] A uma solução da mistura do produto a partir da etapa 1 (302 mg, 0,41 mmol) em THF (20,0 mL, 246 mmols) foi adicionado 60 % hidreto de sódio em óleo mineral (39,6 mg, 1,65 mmol). A reação foi agitada a 60°C por 30 min. À mistura foi adicionado TIPSCI (239 mg, 1,24 mmol) e a mistura foi agitada a 60°C por duas hora. A solução foi vertida em 30ml de solução de NH_4Cl saturado e, então, extraída com EtOAc (30 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (0% - 25% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 301 mg (82%) dos compostos do título. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,71 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,76 (h, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 1H),

2,14 (m, 2H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,41 (s, 1H), 1,03 (m, 42H), 0,85 (d, $J = 4,3$ Hz, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 3: (4-{(S)-(6-Cloropiridin-2-il)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-tienil)[4-{(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e (4-{(R)-(6-Cloropiridin-2-il)[(tri-isopropilsilil)óxi]metil}-2-tienil)[4-{(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

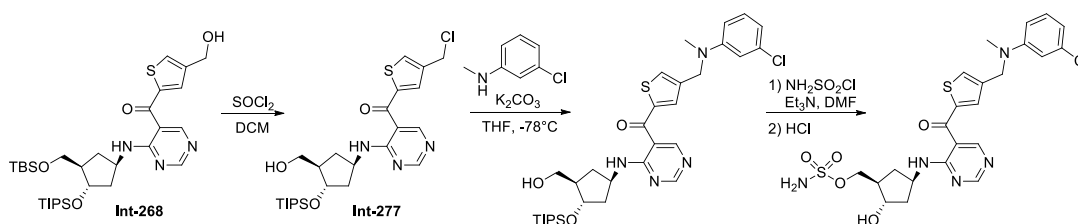
[00821] Uma solução da mistura do produto a partir da etapa 2 (302 mg, 0,34 mmol) em 20 ml de 1% HCl em solução de EtOH foi agitada por uma hora em ta. A mistura foi vertida em 40 ml solução de NaHCO₃ saturado e, então, extraída com DCM (30 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 162 mg (62%) dos compostos do título.

Etapa 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00822] A uma solução da mistura do produto a partir da etapa 3 (220 mg, 0,28 mmol) em DMF (6,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (98,4 mg, 0,85 mmol) em ta com agitação por 30 min. A mistura de reação foi vertida em uma solução de 25 ml de água e 25 ml NaHCO₃ saturado. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (40 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. Os resíduos foram dissolvidos em uma solução de TFA (16,0 mL, 208 mmols) e água (4,0 mL, 222 mmols) e a mistura foi agitada a 80°C por uma hora. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e

os resíduos foram dissolvidos em 15 ml MeOH. 1ml N,N-diisopropiletilamina foi adicionado para neutralizar a solução. A mistura resultante foi vertida em 40 ml de água e, então, extraída com EtOAc (40 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 25% MeOH em EtOAc como eluente) para gerar 79,5 mg (52%) dos compostos do título. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).

Exemplo 159: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(3-Clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila I-138



Etapla 1: [4-(Clorometil)-2-tienil][4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-277.

[00823] A uma solução de Int-268 (3,00 g, 4,84 mmols) em DCM (136 mL) a 0°C foi adicionado tionil cloreto (0,35 mL, 4,84 mmols) e a reação foi deixada agitar a 0°C por uma hora e, então, colocada no refrigerador durante a noite. Após a mistura ter sido concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% MeOH em DCM como eluente) para gerar 1,60 g (63%) do composto do título. LCMS (FA): m/z =526,1 (M+H).

Etapla 2: (4-[(3-Clorofenil)(metil)amino]metil)-2-tienil[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimi

din-5-il]metanona.

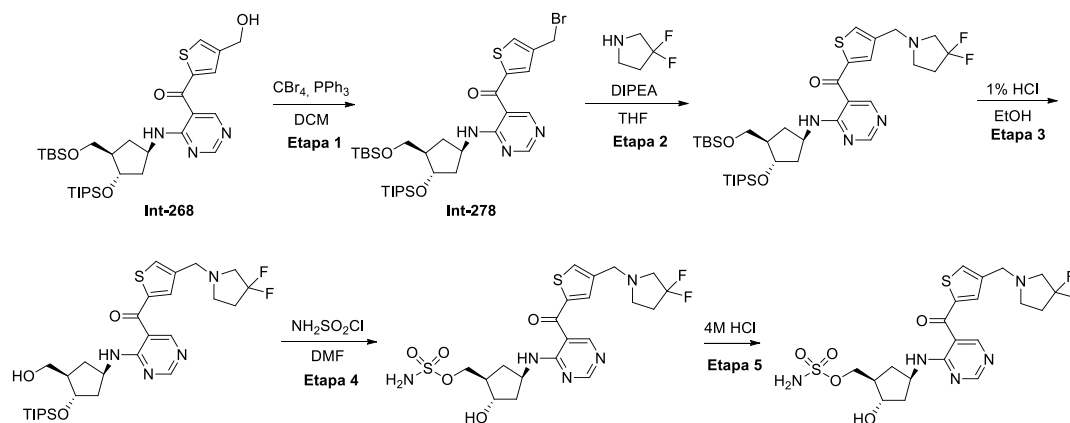
[00824] Um tubo de reação de microondas foi carregado com [4-(clorometil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (0,18 g, 0,34 mmol), N-metil-m-cloroanilina (194 mg, 1,37 mmol), K₂CO₃ (474 mg, 3,43 mmols) e DMF (6,00 mL). A mistura resultante foi agitada a 100°C por 5 h. Após resfriamento até ta, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,10 g (46%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 629,6 (M+H).

Etapas 3: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-[(3-Clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00825] A uma solução de (4-[(3-clorofenil)(metil)amino]metil)-2-tienil[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (0,10 g, 0,16 mmol) em DMF (1,9 mL) foi adicionada trietilamina (26,6 uL, 0,19 mmol) seguido por clorossulfonamida (36,7 mg, 0,32 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 15 min. À mistura foi adicionado 6 M HCl (2 mL) e a mistura resultante foi agitada em ta durante a noite. A reação foi extinta por adição de água e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo para gerar 60 mg (68%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 6,65 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29 - 4,11 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,58 - 2,43 (m, 1H), 2,37 - 2,22

(m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H).
LCMS (FA): m/z = 552,1 (M+H).

Exemplo 160: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-Difluoro pirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-228



Etapa 1: [4-(Bromometil)-2-tienil][4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-278.

[00826] Int-268 (5,14 g, 8,29 mmols) e CBr_4 (3,02 g, 9,12 mmols) foram dissolvidos em DCM (50,0 mL) e, então, PPh_3 (2,61 g, 9,95 mmols) foi adicionado a esta solução a 0°C. A reação foi agitada por uma hora em ta. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia ISCO em coluna em (0% - 50% EtOAc/hexanos como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 4,92 g). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,30 (dt, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 10,1, 5,8 Hz, 1H), 2,44 (dt, J = 13,5, 8,1 Hz, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,71 (ddd, J = 12,9, 9,1, 5,9 Hz, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 1,06 (d, J = 1,4 Hz, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Etapa 2: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(3,3-

difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}metanona.

[00827] A uma solução de [4-(bromometil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona (170 mg, 0,25 mmol) em THF (10,0 mL) foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (1,00 mL, 5,74 mmols) e 3,3-difluoropirrolidina cloridrato (357 mg, 2,49 mmols). A reação foi agitada a 50°C por 40 h. O material foi resfriado até ta e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (30% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como óleo laranja (rendimento = 72 mg). LCMS (FA): m/z = 710 (M+1)

Etapas 3: {4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00828] A uma solução de [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}metanona (71,6 mg, 0,10 mmol) em etanol (2,0 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (2,50 mL, 0,30 mmol) em ta e a mistura foi deixada em repouso a 4°C por 24 h. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (50% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar o composto do título como óleo amarelo claro (rendimento = 41 mg). LCMS (FA): m/z = 596,3 (M+1)

Etapas 4: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]metila.

[00829] {4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-

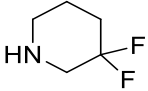
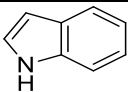
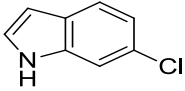
il]metanona (41 mg, 69,0 μmol), DMF (2,0 mL) e clorossulfonamida (11,9 mg, 0,10 mmol) foram combinados em um frasco de fundo redondo de 50mL e agitada em ta por 20 min. A reação foi extinta com NaHCO_3 saturado. A reação foi transferida a um funil de separação e diluída com EtOAc e solução aquosa 10% de LiCl. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução 10% de LiCl (x2), salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo para gerar o composto do título (rendimento = 42 mg). LCMS (FA): $m/z = 674,2$ ($M+1$)

Etapas 5: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila.

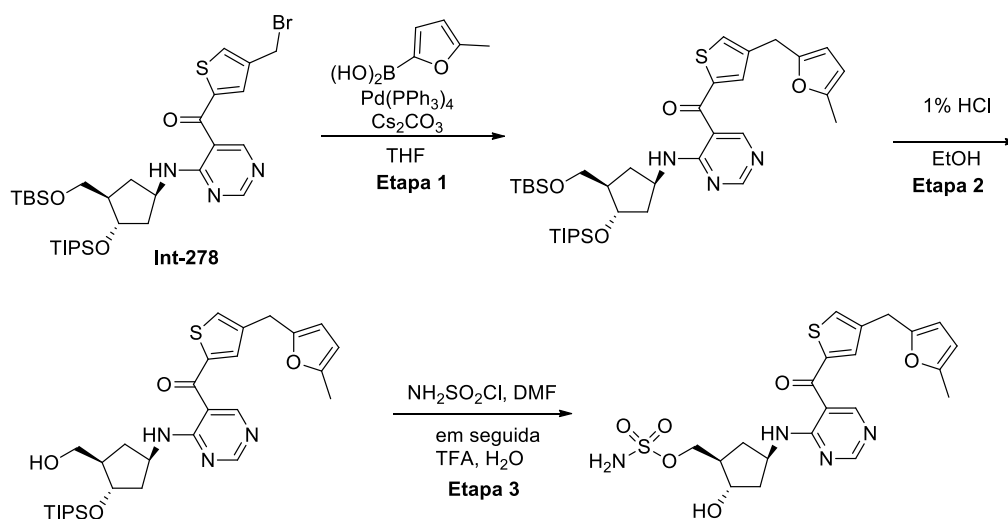
[00830] A uma solução de Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil]metila (41,8 mg, 0,06 mmol) em THF (1,50 mL) foi adicionado 4,0 M de HCl em água (1,00 mL, 4,00 mmols) em ta e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinta por adição de NaHCO_3 saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% MeOH/DCM como eluente) para gerar o composto do título como espuma branca (rendimento = 27 mg). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,93 (t, $J = 13,1$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 4H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H). LCMS (FA) : $m/z = 518,1$ ($M+1$).

[00831] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir da amina apropriada, base e solvente na Etapa 2. As seguintes condições

alternativas foram empregadas nas etapas de reação descritas. O agente de destilação empregado na Etapa 5 é ainda listado.

Etapa 2 amina, base e solvente	Etapa 5 agente de destilação	no. de Composto
 <i>N,N</i> -di-isopropiletilamina THF	TBAF	I-224
 KOH, DMF	TBAF	I-114
 K ₂ CO ₃ , DMF	aq. HCl	I-83
 Cs ₂ CO ₃ , THF	aq. HCl	I-231

Exemplo 161: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila I-237



furil)metil]-2-tienil}metanona.

[00832] Int-278 (213 mg, 0,31 mmol) e ácido 5-metilfuran-2-borônico (59,0 mg, 0,47 mmol) foram dissolvidos em THF (10,0 mL) em um frasco de fundo redondo, então Cs₂CO₃ (305 mg, 0,94 mmol) e água (2,00 mL, 111 mmols) foram adicionados à solução. À mistura foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (36,1 mg, 0,03 mmol) e a reação foi deixada agitar a 40°C por 10 h. Para a reação foi adicionado 20 ml de água e, então, extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 62,2 mg (29%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,88 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,76 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,28 – 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 2,40 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapas 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}metanona.

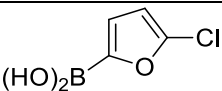
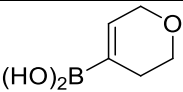
[00833] Uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}metanona (62,1 mg, 0,09 mmol) em 1% HCl em solução de EtOH (10 mL) foi agitada em ta por uma hora e, então, vertida em 25ml NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 55% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 40,5 mg (78%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 571,3 (M+H).

Etapas 3: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-4-{{5-[(4-[(5-metil-2-

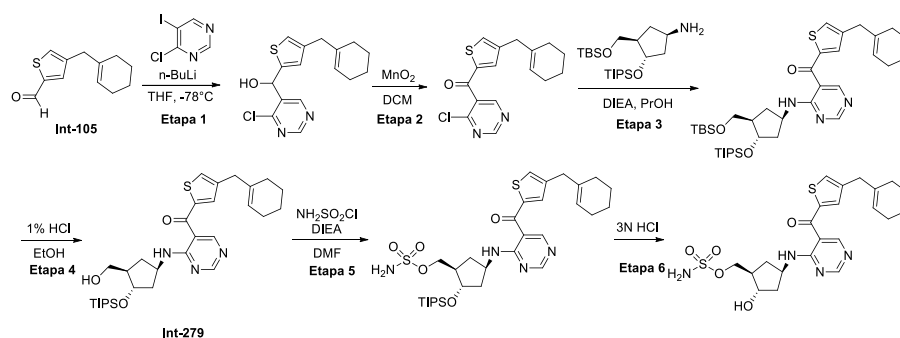
furil)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila.

[00834] A uma solução de [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]{4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}metanona (40,5 mg, 0,07 mmol) em DMF (3,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (37,8 mg, 0,33 mmol) em ta e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi vertida em NaHCO₃ saturado (50 mL) e, então, extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. Os resíduos foram dissolvidos em solução de TFA (14,0 mL) e água (6,0 mL) e a mistura foi agitada a 40°C por 30 min. A reação foi concentrada em vácuo e MeOH (5 mL), água (25 mL) e NaHCO₃ saturado (25 mL) foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 15% MeOH em EtOAc como eluente) para gerar 3,2 mg (9%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,82 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 493,2 (M+H).

[00835] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir do apropriado Reagente de Grignard na etapa 1.

Etapa 1 ácido borônico	no. de Composto
	I-66
	I-196

Exemplo 162: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(Ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil}metila I-140



Etapa 1: rac-(4-Cloropirimidin-5-il)[4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanol.

[00836] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7 usando aldeído Int-105. LCMS (FA): m/z = 323,1 (M+H).

Etapa 2: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona.

[00837] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): m/z = 320,1 (M+H).

Etapa 3: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)[4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona.

[00838] (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona (0,15 g, 0,47 mmol) e **Int-260** (0,21 g, 0,52 mmol) foram pesados em um frasco de fundo redondo de 250 mL ajustado com um condensador de refluxo. A esta mistura foi adicionado i-PrOH (3,8 mL) e N,N-di-isopropiletilamina (0,16 mL, 0,94 mmol). A mistura resultante foi agitada a 50°C por 16 h. Após resfriamento até ta, a reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 287 mg). ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,81 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,49 – 5,43 (m, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 10,0, 5,5 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 10,1, 5,8 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,50 – 2,39 (m, 1H),

2,24 – 2,10 (m, 2H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,65 – 1,49 (m, 4H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 4: [4-(Ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il]metanona Int-279.

[00839] A uma solução de [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il][4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona (0,27 g, 0,39 mmol) em EtOH (9,8 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (9,80 mL, 1,18 mmol) em ta. A solução foi vedada e colocada em um refrigerador durante a noite. Após 19 h, a reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado. Ao resíduo foi adicionada água e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. Resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexanos/EtOAc para gerar o composto do título (rendimento = 208 mg).

Etapa 5: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(Ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

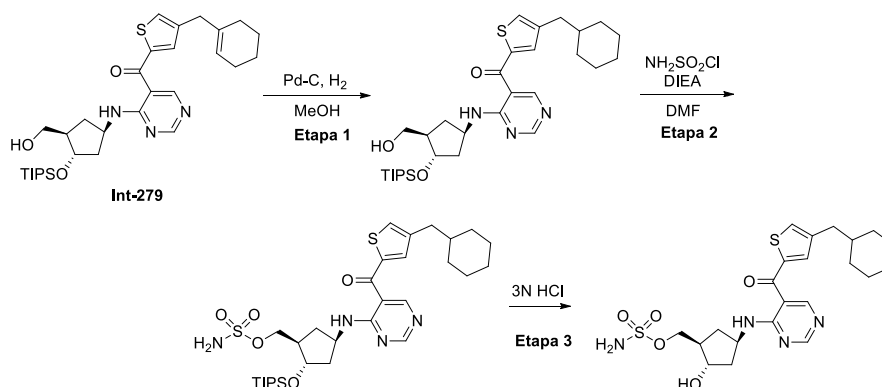
[00840] A uma solução de [4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il]metanona (0,12 g, 0,21 mmol) em DMF (3,3 mL) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,09 mL, 0,51 mmol) foi adicionada clorossulfonamida (91,2 mg, 0,80 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 4 h. A reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram então secas usando MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 140 mg de composto do título bruto.

Etapa 6: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(Ciclo-hex-1-en-1-

ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila.

[00841] A uma solução de bruto Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila (0,14 g, 0,22 mmol) em THF (6,8 mL) foi adicionado 3,0 M de HCl (1,2 mL, 3,6 mmols). A reação foi agitada em ta durante a noite e, então, a reação foi aquecida até 45°C por 7 h e, então, até 50°C por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo para gerar 36 mg do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,48 – 5,42 (m, 1H), 4,97 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 3H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,59 – 1,43 (m, 4H), 1,28 (dt, *J* = 12,6, 9,3 Hz, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 493,4 (M+H).

Exemplo 163: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Ciclo-hexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila I-199



Etapa 1: [4-(Ciclo-hexilmetil)-2-tienil][4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00842] A uma solução de Int-279 (80,0 mg, 0,14 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado 20% Pd(OH)₂/carbone, 50% água (30,0 mg, 0,02 mmol) e a reação foi deixada agitar por 4 dias sob uma atmosfera de hidrogênio (balão). A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 60 mg do composto do título. LCMS (FA): m/z = 572,6 (M+H).

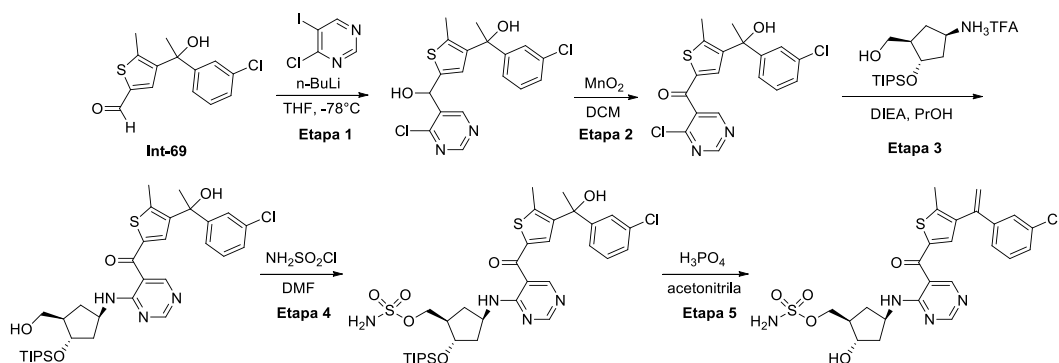
Etapas 1: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Ciclo-hexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

[00843] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 162, etapa 5. LCMS (FA): m/z = 651,7 (M+H).

Etapas 3: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Ciclo-hexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila.

[00844] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 162, etapa 6. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 6H), 1,35 – 1,06 (m, 5H), 0,99 – 0,82 (m, 2H). LCMS (FA): m/z = 495,4 (M+H).

Exemplo 164: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[4-[1-(3-Clorofenil)vinil]-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-100



Etapas 1: (1S)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(S)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)

metil]-2-metil-3-tienil}etanol, (1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-2-metil-3-tienil}etanol, (1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-2-metil-3-tienil}etanol e (1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-2-metil-3-tienil}etanol.

[00845] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7 usando aldeído Int-69. LCMS (FA): m/z = 395,0 (M+H).

Etapla 2: rac-{4-[1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00846] A mistura de composto do título foi preparada de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 392,9 (M+H).

Etapla 3: {4-[(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00847] **Int-262** (259 mg, 0,67 mmol) foi pesado em um frasco de fundo redondo. Para um recipiente de reação foi adicionado TFA (3,74 mL, 48,6 mmols) e a mistura foi agitada por 5 min. A mistura foi diluída com tolueno e concentrada em vácuo. O resíduo foi azeotropado com tolueno três vezes e o resíduo foi, então, dissolvido em *i*-PrOH (5,8 mL). À solução foi adicionada uma solução de {4-[1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona (175 mg, 0,45 mmol) em *i*-PrOH (3 mL) e a reação foi agitada a 70°C por duas hora. A reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada água e

extraído com EtOAc (x4). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 70% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 194 mg (68 %) dos compostos do título. LCMS (FA): *m/z* = 644,6 (M+H).

Etapa 4: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila e Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

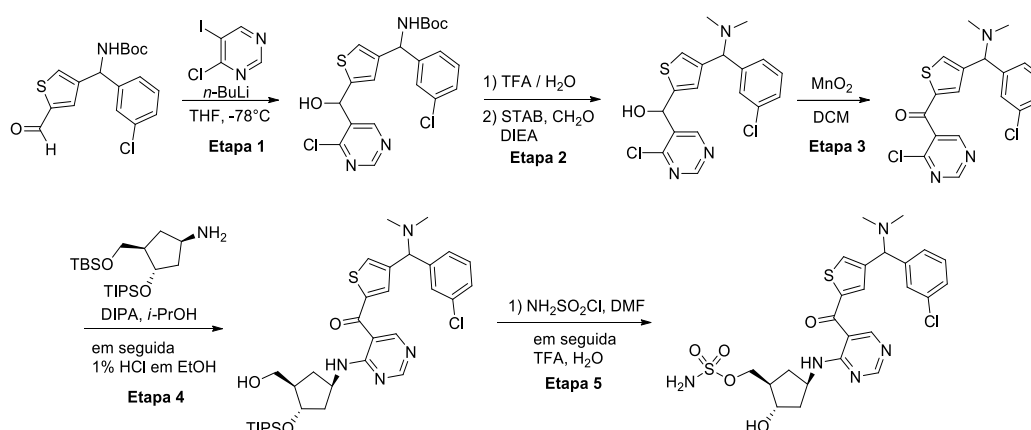
[00848] A uma solução dos produtos a partir da etapa 1 (185 mg, 0,29 mmol) em DMF (1,32 mL) foi adicionada clorossulfonamida (60 mg, 0,5 mmol) em ta e a mistura foi agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 200 mg (99%) dos compostos do título brutos como uma mistura. LCMS (FA): *m/z* = 723,6 (M+H).

Etapa 5: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[1-(3-Clorofenil)vinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00849] A uma solução de produtos a partir da etapa 2 (200 mg, 0,3 mmol) em CH₃CN (2 mL) foi adicionado H₃PO₄ (2 mL, 30 mmols) e a reação foi agitada em ta por uma hora. A reação foi extinta por adição de 1 M Na₂CO₃ e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativo para gerar 90 mg (60 %) do composto do título como sólido amorfo branco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,38 (s,

1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 549,1 (M+H).

Exemplo 165: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metil]ae Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metil]a I-153



Etapa 1: [(S)-(3-clorofenil){5-[(S)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato de *terc*-Butil, [(S)-(3-clorofenil){5-[(R)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato de *terc*-butila, [(R)-(3-clorofenil){5-[(S)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato de *terc*-butila e [(R)-(3-clorofenil){5-[(R)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato de *terc*-butila.

[00850] Uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (293 mg, 1,22 mmol) em THF (10,0 mL) foi resfriada a -78°C . À solução foi adicionada sob gotejamento 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (1,14 mL, 2,85 mmols) e a mistura foi agitada por 10 min. À mistura foi adicionada sob gotejamento uma solução de *terc*-butil [(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]carbamato (143 mg, 0,41 mmol) em THF (3,0 mL) a -78°C e a mistura resultante foi agitada por 30 min a -78°C . A reação

foi extinta por adição de uma solução de ácido acético (0,23 mL, 4,06 mmols) em THF (1,0 mL) a -78°C e a mistura foi aquecida até ta. À mistura foi adicionado 30ml de água e extraída com EtOAc (30mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 60% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 136 mg (72 %) dos compostos do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,95 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,96 – 5,38 (m, 2H), 5,28 – 5,14 (br s, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: (S)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(S)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol, (S)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(R)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol, (R)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(S)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol e (R)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(R)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol.

[00851] A mistura de produto preparada na Etapa 1 (723 mg, 1,55 mmol) foi dissolvida em uma solução de TFA (24,0 mL, 311 mmols) e água (6,00 mL, 333 mmols). A mistura foi aquecida a 50°C por 30 min. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com 30 mL MeOH e 1ml *N,N*-di-isopropiletilamina foi adicionado para neutralizar a solução. À solução foi adicionado formaldeído (1,73 mL, 23,3 mmols) seguido por Triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,96 g, 14,0 mmols) em ta e a mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi vertida em 50 ml de água e, então, extraída com DCM (50 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por coluna flash (20% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 163 mg (27%) da mistura do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H),

7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,11 – 5,65 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 2,14 (s, 6H).

Etapa 3: rac-{4-[(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00852] A uma solução dos produtos a partir da etapa 2 (163 mg, 0,41 mmol) em DCM (18,0 mL) foi adicionado MnO_2 (539 mg, 6,20 mmols) e a reação foi agitada em ta durante a noite. À mistura foi adicionado MnO_2 (180 mg, 2,07 mmols) e a reação foi agitada a 40°C por duas hora. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta de filtro foi lavada com DCM. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 152 mg (94%) do composto do título como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 4,25 (s, 1H), 2,16 (s, 6H).

Etapa 4: {4-[(S)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(R)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

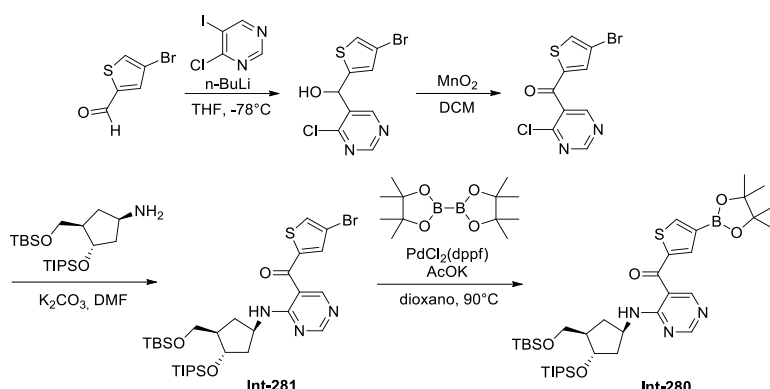
[00853] A uma solução do produto a partir da etapa 3 (203,5 mg, 0,52 mmol), **Int-260** (416,8 mg, 1,04 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,36 mL, 2,08 mmols) em *i*-PrOH (20,0 mL). A reação foi agitada a 60°C por uma hora. A reação foi concentrada em vácuo e, então, 1% HCl em solução de EtOH (40 mL) foi adicionado aos resíduos. A reação foi agitada em ta por 30 min. A solução foi vertida em solução 1N de NaOH (40 mL) e a mistura foi extraída com DCM (x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 100% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 289 mg (87 %) dos compostos do

título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

Etapa 5: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila.

[00854] A uma solução dos produtos a partir da etapa 4 (275 mg, 0,43 mmol) em DMF (6,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (147,9 mg, 1,28 mmol) em ta e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi vertida em uma solução de NaHCO_3 saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. Os resíduos foram dissolvidos em uma solução de TFA (16,0 mL, 208 mmols) e água (4,0 mL). A mistura foi agitada a 50°C por 30 min. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e MeOH (5 mL) foi adicionado ao resíduo e a solução 1N de NaOH foi adicionada à mistura para basificar esta a pH 12. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 15% MeOH em EtOAc como eluente) para gerar 168 mg (70%) dos compostos do título. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 3H), 2,48 – 2,33 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,81 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 566,1$ (M+H).

Exemplo 166: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-tienil]metanona. Int-280



Etapa 1: rac-(4-Bromo-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00855] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,99 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,37 – 2,51 (br s, 1H).

Etapa 2: (4-Bromo-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00856] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

Etapa 3: (4-Bromo-2-tienil)[4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((*terc*-butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona Int-281.

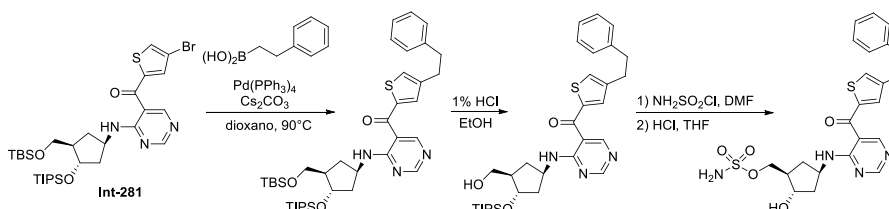
[00857] A uma solução de **Int-260** (4,66 g, 11,6 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionado (4-bromo-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (3,20 g, 10,5 mmols). A mistura de reação foi agitada em ta por 24 h e, então, extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 6,58 g (93%) do composto do título como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 2H), 2,31 – 2,25 (m, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 1H),

1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 1,04 – 0,97 (m, 21H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-tienil]metanona.

[00858] (4-Bromo-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (1,00 g, 1,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (494 mg, 1,94 mmol) e acetato de potássio (440 mg, 4,49 mmols) foram pesados em um frasco de microondas e 1,4-dioxano (26,0 mL) foi adicionado ao frasco. [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)dicloreto (61,5 mg, 0,07 mmol) foi adicionado à mistura e o recipiente de reação foi purgado com argônio. A reação foi aquecida a 100°C por 5 h. À mistura foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio(II) dicloreto (110 mg), bis(pinacolato)diboro (650 mg) e acetato de potássio (530 mg) e a mistura resultante foi aquecida a 100°C por 7 h. Após resfriamento até ta, a mistura foi diluída com 40 ml de água e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (30 % EtOAc em DCM como eluente) para gerar 400 mg (37%) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 716,5 (M+H).

Exemplo 167: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(2-feniletil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila I-108



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)[4-(2-feniletil)-2-tienil]metanona.

[00859] Ácido fenetilborônico (118 mg, 0,79 mmol) e Int-281 (0,35 g,

0,52 mmol) foram pesados em um frasco de microondas com barra de agitação. 1,4-Dioxano (12,0 mL), água (0,80 mL, 44 mmols) e Cs_2CO_3 (597 mg, 1,83 mmol) foram adicionados à mistura e o recipiente de reação foi purgado com argônio. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90,7 mg, 0,08 mmol) foi adicionado à mistura e a reação foi aquecida a 140°C em microondas por 30 min. A mistura foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 60 mg (16%) do composto do título. LCMS (FA): $m/z = 695,4$ (M+H).

Etapas 2: [4-((1R,3R,4S)-3-(Hidroximetil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino]pirimidin-5-il][4-(2-feniletil)-2-tienil]metanona.

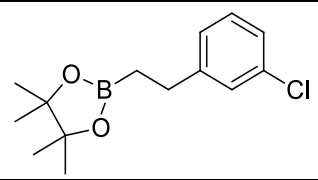
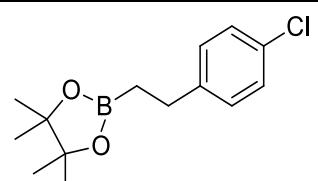
[00860] A uma solução de [4-((1R,3R,4S)-3-((*tert*-butil(dimetil)silil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino]pirimidin-5-il][4-(2-feniletil)-2-tienil]metanona (60,0 mg, 0,09 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (12,0 mL, 1,45 mmol) e a reação foi colocada em um refrigerador por 14 h. A reação foi extinta por adição de NaHCO_3 saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo para gerar 50 mg (100%) do composto do título bruto. LCMS (FA): $m/z = 581,3$ (M+H)

Etapas 3: Sulfamato de ((1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-((5-([4-(2-feniletil)-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il)amino)ciclopentil)metila.

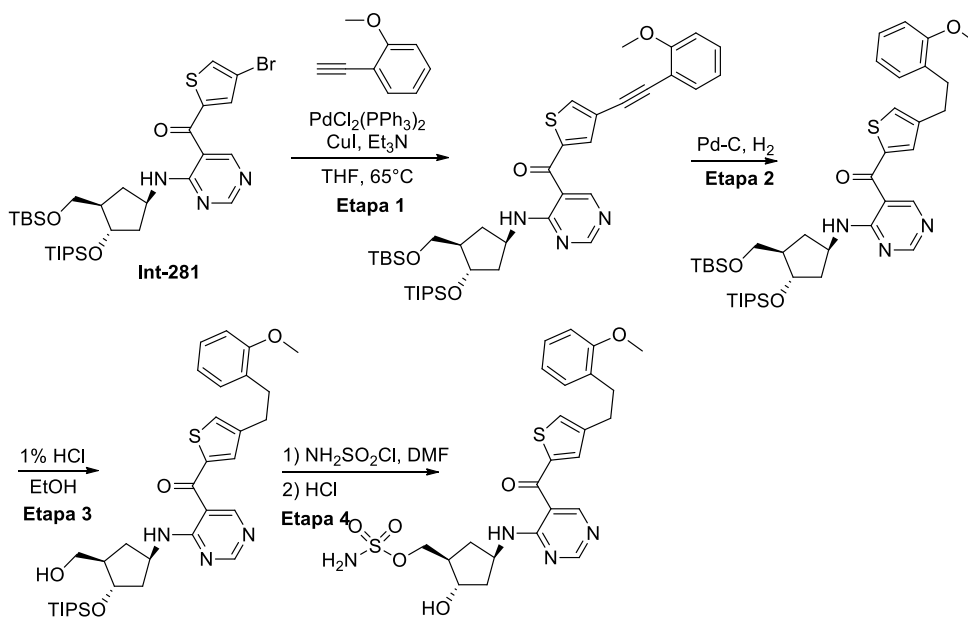
[00861] A uma solução de [4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino]pirimidin-5-il][4-(2-feniletil)-2-tienil]metanona (50 mg, 0,09 mmol) em DMF (1,0 mL) foi adicionada trietilamina (14,4 uL, 0,10 mmol) e clorossulfonamida (19,9 mg, 0,17 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 15 min. À mistura foi adicionado 6 M HCl (5 mL) e a mistura resultante foi agitada em ta durante a noite. A reação foi extinta por adição de água extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO_4

e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo para gerar 23 mg (53%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 _ 8,42 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 42,0, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 18,2, 1,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 3H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 2H), 2,58 - 2,44 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 503,2 (M+H).

[00862] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados.

Reagente da Etapa 1	no. de Composto
	I-146
	I-178

Exemplo 168: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila I-183



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(2-metoxifenil)etinil]-2-tienil}metanona.

[00863] A um frasco de fundo redondo foi adicionado Int-281 (0,93 g, 1,4 mmol), 1-etinil-2-metóxi-benzeno (202 mg, 1,53 mmol), CuI (26,5 mg, 0,139 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (97,6 mg, 0,14 mmol), trietilamina (5,00 mL, 35,9 mmols) e THF (5 mL). A reação foi agitada a 65°C durante a noite. A mistura foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 0,20 g (20%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 721,3 (M+H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona.

[00864] A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(2-metoxifenil)etinil]-2-tienil}metanona (0,20 g, 0,28 mmol) em EtOAc (20 mL) foi adicionado 10 % Paládio em carbono (100 mg). A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio em ta durante a noite. A mistura foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 0,18 g (90%) do composto do título bruto. LCMS (FA): *m/z* = 725,3 (M+H).

Etapa 3: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona.

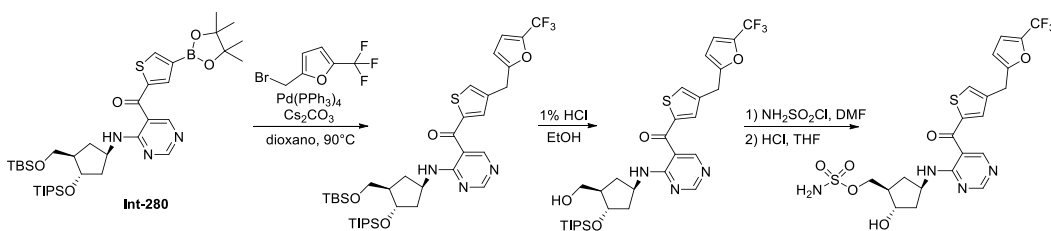
[00865] A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona (0,18 g, 0,25 mmol) em EtOH (5,8 mL) foi adicionado 1% HCl em solução de EtOH (29,6 mL, 3,57 mmols) e a reação foi deixada em repouso em um refrigerador por 14 h. A reação foi

extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 0,15g (99%) do composto do título bruto. LCMS (FA): m/z =611,2 (M+H).

Etapa 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila.

[00866] A uma solução de [4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona (0,15 g, 0,24 mmol) em DMF (3,0 mL) foi adicionada trietilamina (41,1 uL, 0,30 mmol) e clorossulfonamida (56,8 mg, 0,49 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 15 min. À mistura foi adicionado 6 M HCl (5 mL) e a reação foi agitada em ta durante a noite. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo para gerar 64 mg (49%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 2H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (s, 4H), 2,60 - 2,45 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 1H), 1,52 - 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): m/z =533,2 (M+H).

Exemplo 169: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[(4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila I-119



Etapas 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{{5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona.

[00867] 2-(Bromometil)-5-(trifluorometil)furano (54,1 mg, 0,24 mmol) e Int-280 (141 mg, 0,20 mmol) foram pesados em um frasco de microondas com barra de agitação. 1,4-Dioxano (4,5 mL), água (0,30 mL, 17 mmols) e Cs₂CO₃ (224 mg, 0,69 mmol) foram adicionados e o recipiente de reação foi purgado com argônio. À mistura foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (34,1 mg, 0,03 mmol) e a mistura de reação foi, então, aquecida a 125°C em microondas por 30 min. A mistura foi filtrada por almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (30% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 80 mg (55%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 739,4 (M+H).

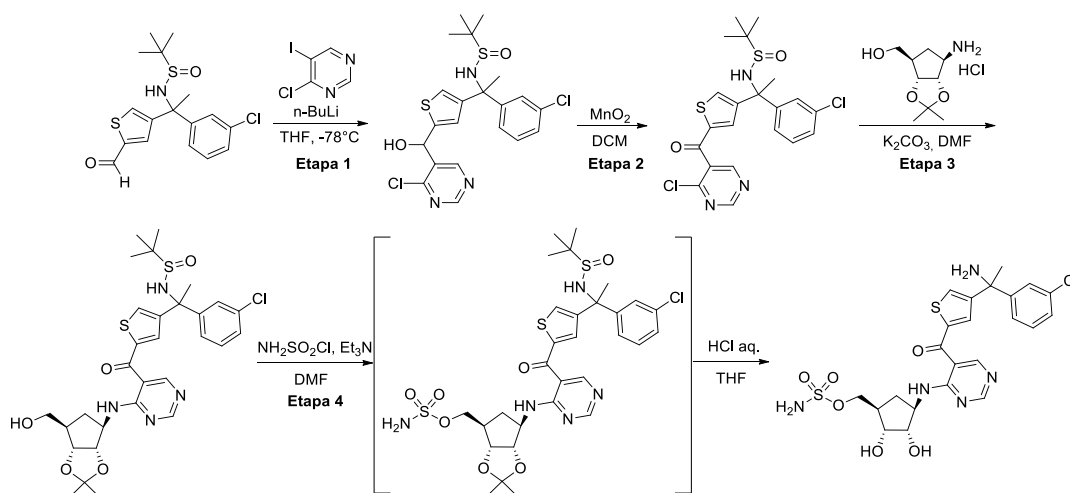
Etapas 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{{5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona.

[00868] A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{{5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona (80 mg, 0,11 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi adicionado HCl 1 % em solução de EtOH (15,0 mL, 1,81 mmol) e a reação foi colocada em um refrigerador por 14 h. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para gerar 64 mg (95%) do composto do título bruto. LCMS (FA): *m/z* = 624,3 (M+H).

Etapas 3: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidróxi-4-({5-[(4-{{5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila.

[00869] A uma solução de [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il](4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona (64 mg, 0,10 mmol) em DMF (1,24 mL) foi adicionada trietilamina (17,2 uL, 0,12 mmol) e clorossulfonamida (23,7 mg, 0,21 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 15 min. À mistura foi adicionado 6 M HCl (5 mL) e a mistura resultante foi agitada em ta durante a noite. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc (x3). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO₄ e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via HPLC preparativo para gerar 16 mg (28%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,4, 1,3 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 4,88 - 4,74 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 2,62 - 2,43 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 547,1 (M+H).

Exemplo 170: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila I-8



Etapa 1: *N*-[(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida, *N*-

[(1S)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(R)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida, N-[(1R)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(S)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida e N-[(1R)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(R)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00870] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7. LCMS (FA): $m/z = 482,5$ (M-H)

Etapla 2: rac-N-[1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00871] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): $m/z = 482,3$ (M+H)

Etapla 3: N-[(1S)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetilhidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida e N-[(1R)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetilhidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00872] A uma solução dos produtos a partir da etapa 2 (0,30 g, 0,62 mmol) e cloridrato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-Amino-2,2-dimetilhidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol (167 mg, 0,75 mmol) (para síntese deste material de partida ver: Claiborne, C.F. et al. Publicação de pedido PCT WO2008/019124) em DMF (9,4 mL) foi adicionado carbonato de potássio (258 mg, 1,87 mmol) e a mistura foi agitada em ta por 20 h. A reação foi extinta por adição de água. Um sólido precipitou e foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido residual foi seco sob high alto vácuo e 315 mg dos compostos do título foram obtidos. LCMS (FA): $m/z = 633,7$ (M+H)

Etapla 4: Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-[(4-[(1S)-1-amino-1-(3-

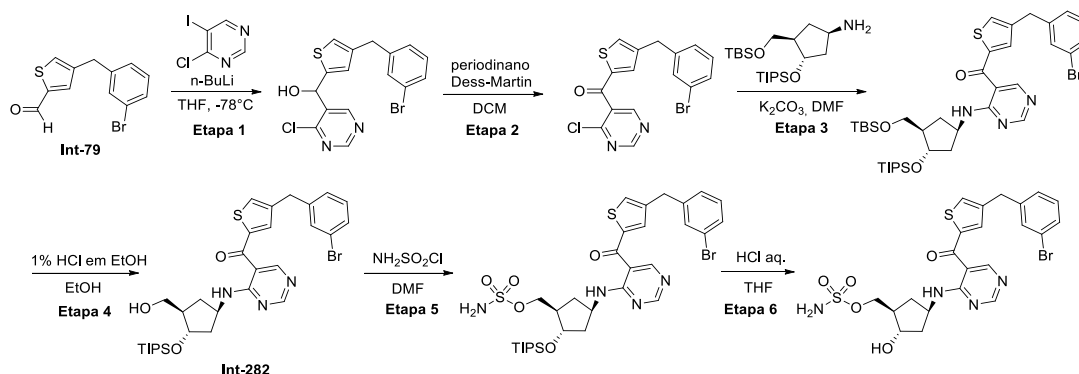
clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila.

[00873] Uma solução da mistura do produto a partir da etapa 3 (0,30 g, 0,47 mmol) em DMF (4,0 mL) e THF (4,0 mL) foi resfriada até -78°C, a qual foi adicionada trietilamina (1,65 mL, 11,9 mmols) seguido por clorossulfonamida (1,26 g, 10,9 mmols) e a reação foi agitada a -78°C for 80 min. A reação foi extinta por adição de EtOH (15 mL) e a mistura foi deixada aquecer até ta. À mistura foi adicionado 3,0 M de HCl em água (7,85 mL, 23,6 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada em ta por 5 h. A reação foi extinta via adição de 3M NaOH até pH 10. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia ISCO eluindo com um gradiente DCM/MeOH para gerar os compostos do título como um sólido branco (rendimento = 220 mg). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 4,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,78 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,17 – 1,11 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 568,2 (M+H).

[00874] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados.

Material de partida	no. de Composto
Int-158	I-27b
Int-160	I-27a
Int-92	I-202

Exemplo 171: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila 1-59



Etapa 1: rac-[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00875] Os compostos do título foram preparados de modo análogo ao Exemplo 134, etapa 1 começando com Int-79. LCMS (FA): m/z = 396,9 (M+1).

Etapa 2: [4-(3-Bromobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00876] Os compostos do título foram preparados de modo análogo ao Exemplo 134, etapa 2. LCMS (FA): m/z = 394,9 (M+1).

Etapa 3: [4-(3-Bromobenzil)-2-tienil][4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il)]metanona.

[00877] A uma solução de [4-(3-bromobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (245 mg, 0,62 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado **Int-260** (375 mg, 0,93 mmol) seguido por K_2CO_3 (215 mg, 1,56 mmol) e a reação foi agitada por 13 h em ta. A reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionada água (50mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (15% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 445mg (94%) do composto do título como um óleo amarelo

claro. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 – 8,56 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 4H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,72 (m, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,61 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,34 – 1,17 (m, 1H), 1,06 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Etapla 4: [4-(3-Bromobenzil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-282.

[00878] A uma solução de [4-(3-bromobenzil)-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (150 mg, 0,20 mmol) em EtOH (8,0 mL) foi adicionado HCl 1% em solução de EtOH (2,0 mL, 0,24 mmol) e a mistura foi agitada por 8 h em ta. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50mL) e extraída com EtOAc (60mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20% - 40% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 113mg (89%) do composto do título como um óleo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 4H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,31 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 2H), 2,49 (dt, J = 13,3, 8,2 Hz, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 1,84 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,74 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 2H), 1,06 (s, 21H). LCMS (FA): m/z = 646,1 (M+H).

Etapla 5: Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

[00879] A uma solução de [4-(3-bromobenzil)-2-tienil][4-

{{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (110 mg, 0,17 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (39,4 mg, 0,34 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 15 min. A reação foi resfriada até 0°C e extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (50 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (1% - 5% MeOH em DCM como eluente) para gerar 101mg (78%) do composto do título como um óleo pegajoso amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 – 8,59 (m, 2H), 7,45 – 7,30 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,34 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,90 (dt, *J* = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,46 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,05 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z* = 725,1 (M+H)

Etapla 6 Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila.

[00880] A uma solução de Sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila (95,0 mg, 0,13 mmol) em THF (2,0 mL) foi adicionado 4,0 M de HCl (2,00 mL, 8,00 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 4 horas. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (60 mL) e extraída com EtOAc (60 mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% MeOH em DCM como eluente) para gerar 66mg (87%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 3H), 7,35 –

7,20 (m, 2H), 4,88 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,6, 6,1$ Hz, 1H), 4,04 – 3,87 (m, 4H), 2,31 (dt, $J = 13,6, 7,5$ Hz, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 569,1$ (M+H).

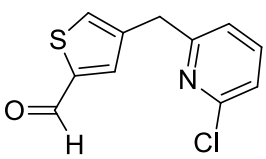
[00881] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas foram empregadas nas etapas de reação descritas.

Etapas 2: Oxidante foi A: MnO_2 , B: periodinano de Dess-Martin

Etapas 3: Base/solvente foram A: $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$, B: *N,N*-diisopropiletilamina /i-PrOH

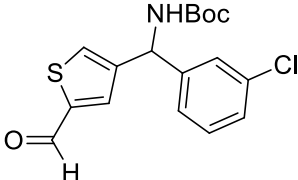
Etapas 5: Reação foi corrida A: Sem trietilamina, B: com trietilamina

Etapas 6: Agente de desililação/solvente foram A: HCl/THF , B: TBAF/THF , C: $\text{TFA}/\text{água}$, D: $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}$

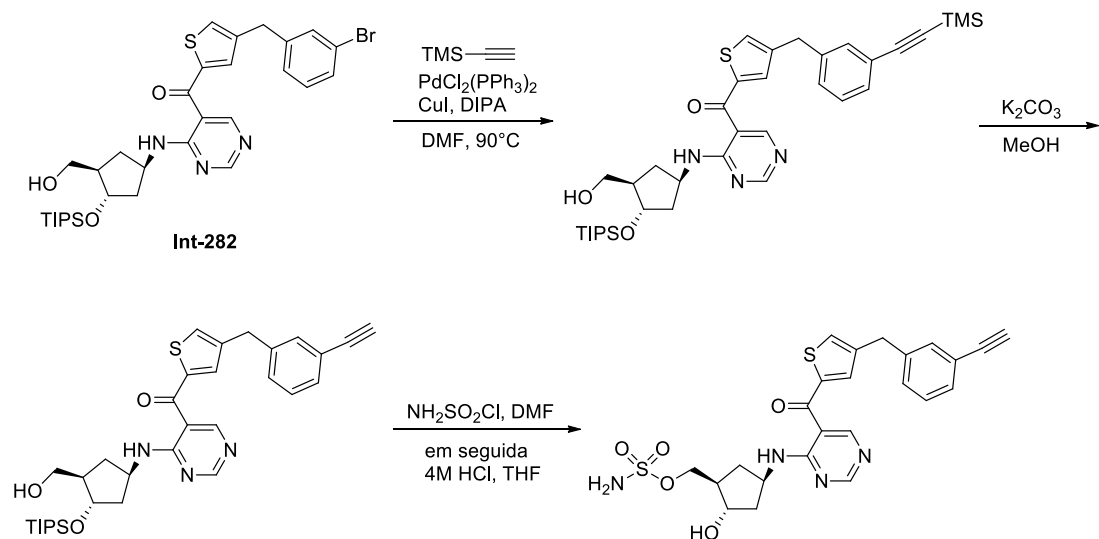
Material de partida	Condição de reação	no. de Composto
Int-90	Etapas 2: A Etapas 3: A Etapas 5: B Etapas 6: A	I-19
	Etapas 2: A Etapas 3: A Etapas 5: B Etapas 6: A	I-71
Int-104	Etapas 2: A Etapas 3: A Etapas 5: B Etapas 6: A	I-53
Int-109	Etapas 2: A Etapas 3: A Etapas 5: B Etapas 6: A	I-46
Int-78	Etapas 2: B Etapas 3: A Etapas 5: B Etapas 6: A	I-43

Material de partida	Condição de reação	no. de Composto
Int-114	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 5: B Etapa 6: D	I-62
Int-234	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 5: A Etapa 6: D	I-335
Int-59	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 5: B Etapa 6: A	I-82
Int-98	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-88
Int-99	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-97
Int-100	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-165
Int-101	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-157
Int-105	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-140
Int-106	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-118
Int-107	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-107

Material de partida	Condição de reação	no. de Composto
Int-108	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-112
Int-113	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-179
Int-117	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-135
Int-67	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-96
Int-97	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-77
Int-81	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: B	I-106
Int-82	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: B	I-117
Int-69	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: B	I-5
Int-84	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: C	I-51
Int-88	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: C	I-17

Material de partida	Condição de reação	no. de Composto
Int-91	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: C	I-4
	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: C	I-36
Int-161	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: C	I-47
Int-60	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: A	I-72
Int-61	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: A Etapa 6: A	I-33
Int-64	Etapa 2: A Etapa 3: B Etapa 5: B Etapa 6: A	I-57

Exemplo 172: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Etinilbenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila. I-70



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{3-[(trimetilsilil)etinil]benzil}-2-tienil)metanona.

[00882] Um tubo de reação de microondas foi carregado com Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10,3 mg, 0,015 mmol), CuI (2,81 mg, 0,015 mmol) e PPh₃ (15,5 mg, 0,06 mmol). À mistura foi adicionada uma solução de Int-282 (190 mg, 0,29 mmol) em DMF (1,0 mL) seguido por N,N-diisopropilamina (1,00 mL, 7,14 mmols) e o recipiente de reação foi vedado com tampa sob argônio. À mistura foi adicionado (trimetilsilil)acetileno (62,5 uL, 0,44 mmol) via seringa e a reação foi aquecida a 90°C por uma hora. A reação foi transferida a um funil de separação com EtOAc (60mL). A solução foi lavada com 0,5N HCl seguido por salmoura e, então, seca sobre Na₂SO₄. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (20% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 162mg (79%) do composto do título como um sólido amorfo amarelo claro. LCMS (FA): *m/z* = 662,4 (M+H).

Etapa 2: [4-(3-Etinilbenzil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00883] A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{3-[(trimetilsilil)etinil]benzil}-2-tienil)metanona (155 mg, 0,23 mmol) em MeOH (2,0 mL) foi adicionado K₂CO₃ (64,7 mg, 0,47 mmol) e a mistura foi agitada por 2 h em ta. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com água (50mL). A mistura foi extraída com DCM (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (30% EtOAc em DCM como eluente) para gerar 91mg (80%) do composto do título como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,78

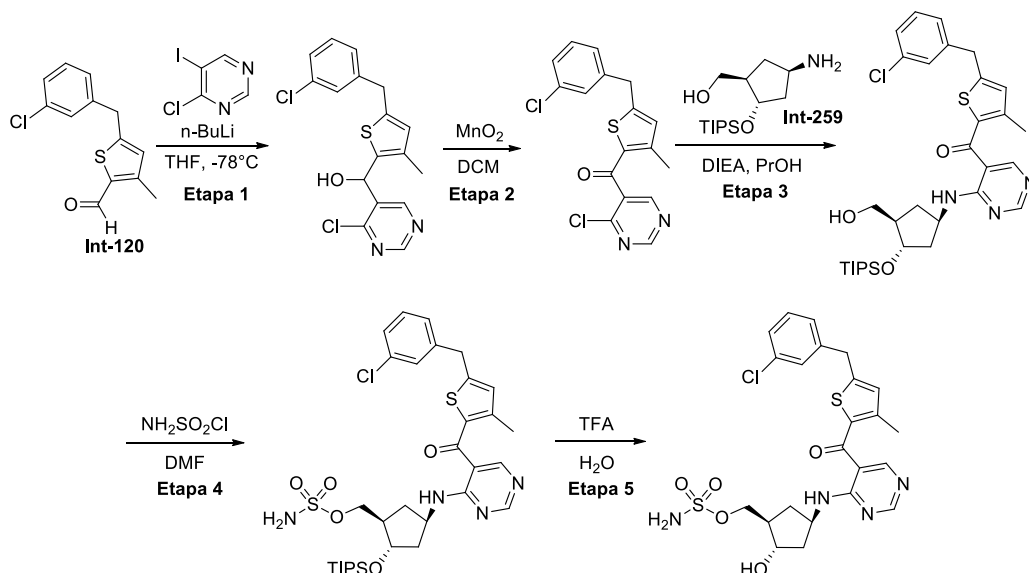
(s, 1H), 8,71 – 8,59 (m, 2H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,76 – 3,63 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 1,84 (dt, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 1H), 1,69 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H), 1,07 (s, 21H). LCMS (FA): $m/z = 590,3$ (M+H)

Etapla 3: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Etinilbenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila.

[00884] A uma solução de [4-(3-etinilbenzil)-2-tienil][4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino]pirimidin-5-il]metanona (90,0 mg, 0,15 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (35,2 mg, 0,31 mmol) em ta e a mistura foi agitada por 15 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50mL) e extraída com EtOAc (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi seco sob alto vácuo por um instante. O resíduo foi diluído com THF (2,0 mL) e 4,0 M de HCl em água (2,00 mL, 8,00 mmols) foi adicionado à solução em ta. A reação foi agitada por 2 h a 40°C. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (50mL) e extraída com EtOAc (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (5% MeOH em DCM como eluente) para gerar 68mg (87%) do composto do título como um sólido amorfo esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 11,9$ Hz, 3H), 7,32 (s, 3H), 4,88 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,08 (dd, $J = 9,7, 6,1$ Hz, 1H), 4,03 – 3,89 (m, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H). LCMS (FA): $m/z = 513,2$ (M+H).

Exemplo 173: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-Clorobenzil)-3-

metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila I-233



Etapa 1: rac-[5-(3-Clorobenzil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00885] A uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (1,06 g, 4,39 mmols) em THF (60,0 mL) foi adicionado 2,50 M de *n*-BuLi em hexano (3,92 mL, 9,81 mmols) a -78°C sob atmosfera de argônio e a mistura foi agitada por 15 min. À mistura foi adicionado Int-120 (1,00 g, 3,99 mmols) como uma solução em THF (10,0 mL, 123 mmols) a -78°C e a reação foi deixada agitar a -78°C por 30 min. A mistura de reação foi extinta por adição de uma solução de AcOH (0,60 g, 9,97 mmols) em THF (15 mL) e a solução foi aquecida até ta. Água foi adicionada e a mistura extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 1,14g (78 %) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 366,9 (M+H).

Etapa 2: [5-(3-Clorobenzil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00886] A uma solução de [5-(3-clorobenzil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (243 mg, 0,67 mmol) em DCM (30 mL) foi

adicionado MnO₂ (578 mg, 6,65 mmols) e a mistura foi agitada por 19 h em ta. A reação foi filtrada por uma almofada de Celite e o sólido residual foi lavado com DCM várias vezes. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0-50% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 182 mg (75 %) do composto do título como sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Etapas 3: [5-(3-Clorobenzil)-3-metil-2-tienil][4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00887] A uma solução de Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metanol (**Int-259**, 46 mg, 0,16 mmol) em i-PrOH (8,0 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,17 mL, 0,95 mmol) seguido por [5-(3-clorobenzil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (71,5 mg, 0,20 mmol) e a reação foi agitada a 50°C por uma hora. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 60% EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 36,1 mg (37 %) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* = 614,3 (M+H).

Etapas 4: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-Clorobenzil)-3-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila.

[00888] A uma solução de [5-(3-clorobenzil)-3-metil-2-tienil][4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil)amino)pirimidin-5-il]metanona (51,1 mg, 0,08 mmol) em THF (8,0 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (58 uL, 0,33 mmol) seguido por clorossulfonamida (19,2 mg, 0,17 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por 30 min. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (10% - 60%

EtOAc em hexanos como eluente) para gerar 38,7 mg (67 %) do composto do título. LCMS (FA): m/z = 693,3 (M+H).

Etapas 5: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-clorobenzil)-3-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila.

[00889] Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-clorobenzil)-3-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(tri-

isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metila (48,1 mg, 0,07 mmol) foi dissolvida em uma solução de TFA (7,20 mL, 93,4 mmols) e água (0,80 mL, 44 mmols). A reação foi agitada em ta por 30 min. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi diluído com MeOH (5 mL) e trietilamina (0,5 mL). Após concentração da mistura em vácuo, o resíduo foi diluído com EtOAc (20 mL) e a mistura foi lavada com água (x2). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia ISCO em coluna (0% - 10% MeOH em DCM como eluente) para gerar 28,3 mg (76 %) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,75 – 5,58 (br s, 2H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,73 – 2,24 (m, 6H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 537,1 (M+H).

[00890] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de modo análogo ao descrito acima começando a partir dos materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas foram empregadas nas etapas de reação descritas.

Etapas 3: Base/solvente foram A: *N,N*-di-isopropiletilamina /i-PrOH, B: K₂CO₃/DMF, C: trietilamina,/DMF

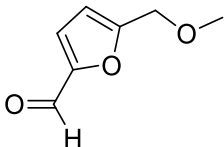
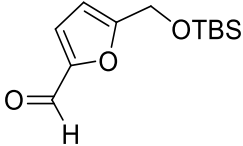
Etapas 4: Reação foi corrida A: Sem trietilamina, B: com trietilamina

Etapas 5: Agente de desililação/solvente foram A: HCl/THF, B: TBAF/THF, C: TFA/água, D: H₃PO₄/CH₃CN, E: TAS-F/DMF

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-95	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-44
Int-96	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-35
Int-95	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-7
Int-74	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-13
Int-137	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-22
Int-138	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-25
Int-139	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-18
Int-157	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-6
Int-140	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-151
Int-118	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: B	I-11
Int-70	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: B	I-54
Int-75	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: B	I-21
Int-129	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: B	I-174

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-126	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: B	I-195
Int-131	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: C	I-2
Int-133	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: D	I-103
Int-111	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: D	I-110
Int-112	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: D	I-41
Int-145	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: D	I-154
Int-134	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: D	I-90
Int-57	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-127
Int-58	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-93
Int-66	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-139
Int-266	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-230
Int-136	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: A	I-15
Int-158	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: A	I-12
Int-86	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-52
Int-87	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-111

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-124	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-45
Int-80	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-60
Int-83	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-89
Int-102	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-123
Int-121	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-38
Int-123	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-227
Int-128	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-172
Int-144	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-209
Int-154	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-238
Int-155	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-166
Int-235	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-349
Int-147	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: B	I-32
Int-146	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: B	I-121
Int-125	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-67
Int-156	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-116
Int-150	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-20 ^a
Int-152	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-20b
Int-92	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: E	I-235
Int-93	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: E	I-152

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-119	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: E	I-50
Int-54	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-220
Int-169	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-34
Int-56	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-30
Int-55	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-42
Int-53	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-58
Int-62	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-79
	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-212
	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: A	I-206
Int-220	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: B	Int-283
Int-166	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5:	I-254
Int-203	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-333
Int-202	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-332
Int-164	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-256
Int-190	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-285
Int-222	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: B	I-280
Int-167	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-296

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-168	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-309
Int-169	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-275
Int-193	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-269
Int-230	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-281
Int-232	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-291
Int-221	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: B	I-270
Int-234	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-335
Int-170	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-301
Int-171	Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: A	I-261
Int-194	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-287
Int-173	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-305
Int-186	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: B	I-266
Int-195	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-293
Int-236	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: E	I-298
Int-178	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-341
Int-233	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-339
Int-172	Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: A	I-257
Int-237	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-317
Int-174	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: A	I-314

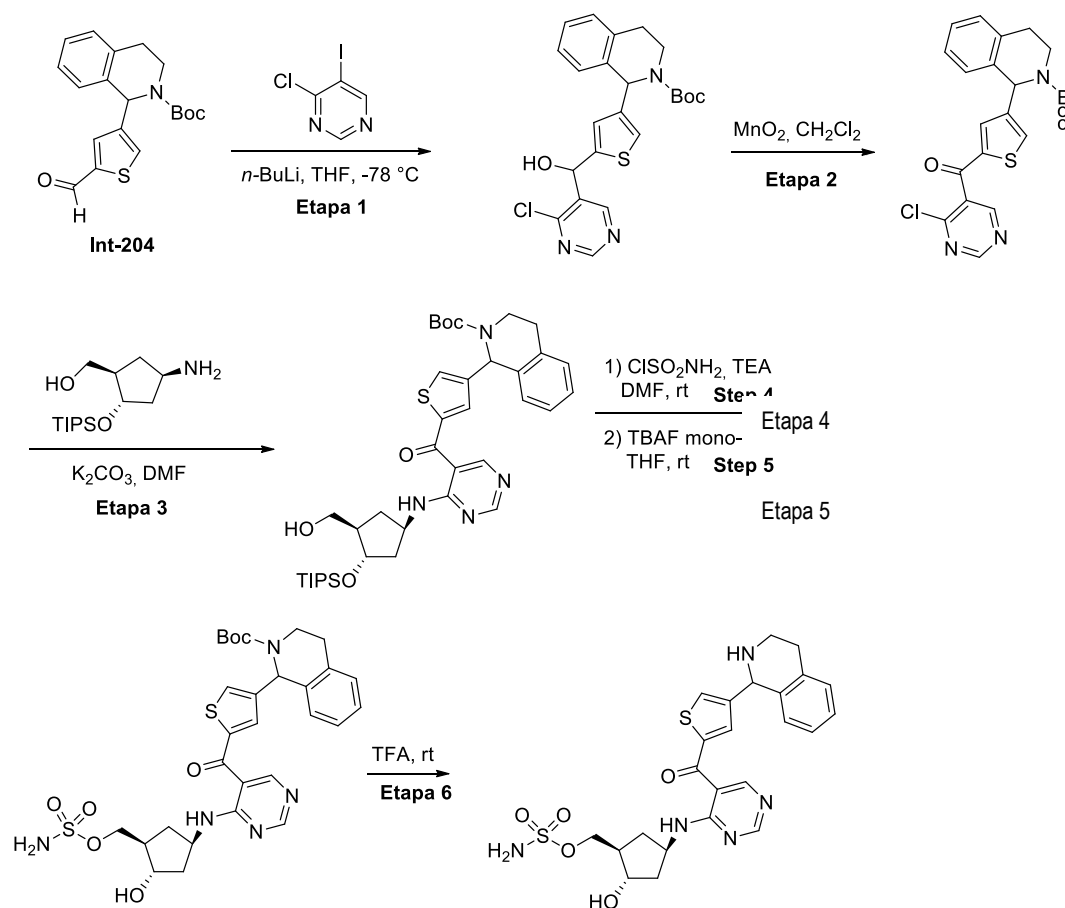
Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-187	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-286
Int-244	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-316
Int-175	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-320
Int-196	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-331
Int-183	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-294
Int-225	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-277
Int-197	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-310
Int-180	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-303
Int-176	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: D	I-282
Int-201	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-323
Int-188	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: B	I-276
Int-198	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-289
Int-226	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-329
Int-177	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-337
Int-191	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-268
Int-178	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-258
Int-189	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-297
Int-199	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-288
Int-185	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: A	I-260

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-179	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-315
Int-228	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: A	I-347
Int-229	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: A	I-346
Int-245	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-344
Int-215	Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: E	I-304
Int-251	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-175
Int-253	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-189
Int-254	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-143
Int-255	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-145
Int-256	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-137
Int-257	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-181
Int-258	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: D	I-203
Int-192	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: C	I-342
Int-223	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-324
Int-227	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: B	I-313
Int-239	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: B	I-318
Int-240	Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: B	I-321
Int-250	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A:	I-355
Int-246	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-351

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-248	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-353
Int-184	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-290a**
Int-184	Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-290b**
Int-238	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-300 ^a
Int-238	Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: A	I-300b

** Diastereoisômeros foram resolvidos na etapa 3 por cromatografia em sílica-gel flash de modo análogo ao Exemplo 133, etapa 6.

Exemplo 174: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila I-283



Etapa 1: 1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila.

[00891] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7 começando a partir de **Int-204**. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,05 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,40 – 6,10 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 2: 1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila.

[00892] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 9,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,76 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 3: (1S)-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila e (1R)-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-Butila.

[00893] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 9. LCMS (FA): m/z = 708,1 (M+H)

Etapa 4: (1S)-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila e (1R)-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila

[00894] Os compostos do título foram preparados em um modo análogo ao Exemplo 134, etapa 4. LCMS (FA): m/z = 787,1 (M+H)

Etapas 5: (1S)-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila e (1R)-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila

[00895] A uma solução da mistura de produto a partir da Etapa 4 (391,57 mg, 0,49812 mmol) em THF (7,73 mL) foi adicionada uma solução de TBAF hidrato (278,4 mg, 0,9962 mmol) em THF (7,73 mL, 95,3 mmols) em ta e a mistura foi agitada por 3h. A reação foi extinta por adição de água e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel ISCO (eluindo com 0 a 90% EtOAc em Hexano) para gerar 245 mg da mistura do composto do título como um sólido amorfo amarelo claro LCMS (FA): m/z = 630,9 (M+H)

Etapas 6: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila

[00896] A um frasco contendo a mistura do produto a partir da Etapa 5 (245,0 mg, 0,3890 mmol) foi adicionado TFA (3,08 mL, 39,9 mmols) e a mistura foi agitada em ta por 15 min. A mistura foi concentrada em vácuo e pequena quantidade de NaHCO₃ saturado foi adicionado ao resíduo. A resultante mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel ISCO [eluindo com 50% DCM em solução misturada de (2% NH₄OH: 5% MeOH: 43% CH₃CN em 50% DCM) por 3min então gradiente para 100% de solução misturada (2% NH₄OH: 5% MeOH: 43% CH₃CN em

50% DCM)] para fornecer 196 mg da mistura do composto do título como sólido amorfo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,15 – 2,90 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H); LCMS: (FA) $M+1$ 530,4

[00897] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo análogo ao descrito acima iniciando a partir de materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas foram empregadas nas etapas de reação descritas.

Etapas 3: Base/solvente foram A: *N,N*-diisopropiletilamina /*i*-PrOH, B: $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$, C: trietilamina, /DMF

Etapas 4: Reação foi corrida A: Sem trietilamina, B: com trietilamina

Condições de desproteção finais foram A: análogas as etapas 5 e 6 acima, B: Análogo a etapa 5, C: Análogo a etapa 5, usando TFA/água como o agente de desproteção e solvente, D: Análogo à etapa 5, usando $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ como o agente de desproteção e solvente E: Análogo à etapa 5, usando HCl/MeOH como o agente de desproteção e solvente. Quando condições B, C, D, ou E foram empregadas, etapa 6 não foi realizada.

Material de partida	Condições de reação para Etapas 3, 4 e desproteção final (Desprot.)	no. de composto
Int-205	Etapas 3: C Etapas 4: A Desprot: E	Int-284
Int-235	Etapas 3: B Etapas 4: A Desprot: E	I-349
Int-212	Etapas 3: B	I-274

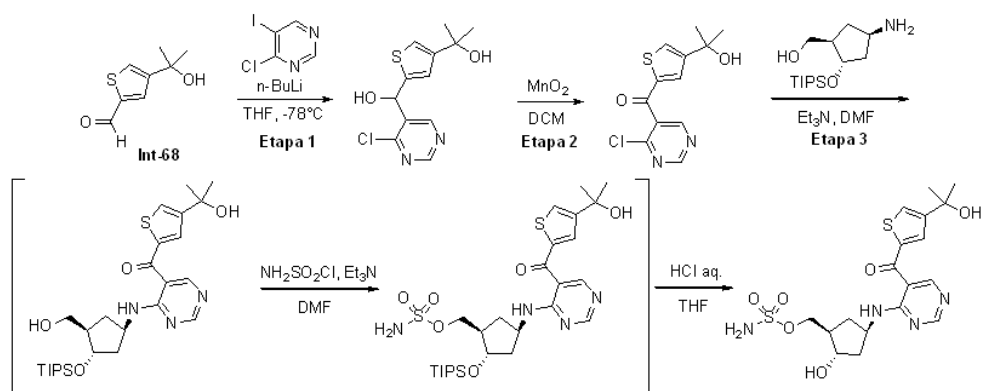
Material de partida	Condições de reação para Etapa 3, 4 e desproteção final (Desprot.)	no. de composto
	Etapa 4: A Desprot: A	
Int-213	Etapa 3: B Etapa 4: B Desprot: A	I-279
Int-216	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: E	I-322
Int-206	Etapa 3: C Etapa 4: A Desprot: E	I-263a**
Int-206	Etapa 3: C Etapa 4: A Desprot: E	I-263b**
Int-241	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: E	I-307
Int-211	Etapa 3: B Etapa 4: B Desprot: A	I-319
Int-207	Etapa 3: B Etapa 4: B Desprot: A	I-299
Int-217	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: A	I-262
Int-208	Etapa 3: B Etapa 4: A	I-255a**

Material de partida	Condições de reação para Etapa 3, 4 e desproteção final (Desprot.)	no. de composto
	Desprot: A	
Int-208	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: A	I-255b**
Int-219	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: B	I-284a**
Int-219	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: B	I-284b**
Int-243	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: A	I-253
Int-242	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: E	I-311a**
Int-242	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: E	I-311b**
Int-209	Etapa 3: C Etapa 4: A Desprot: E	Int-285
Int-210	Etapa 3: A Etapa 4: B Desprot: A	I-251
Int-212	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: B	I-334

Material de partida	Condições de reação para Etapa 3, 4 e desproteção final (Desprot.)	no. de composto
Int-208	Etapa 3: C Etapa 4: A Desprot: B	I-336
Int-214	Etapa 3: B Etapa 4: A Desprot: B	I-265

** Diastereoisômeros foram resolvidos na etapa 3 por cromatografia flash de sílica-gel em modo análogo ao Exemplo 133, etapa 6.

Exemplo 175: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila I-240



Etapa 1: rac-2-{5-[(4-Cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}propan-2-ol.

[00898] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7 começando a partir de Int-68. LCMS (FA): $m/z = 285,3$ (M+H).

Etapa 2: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]metanona.

[00899] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): $m/z = 283,3$ (M+H).

Etapa 3: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(2-hidro

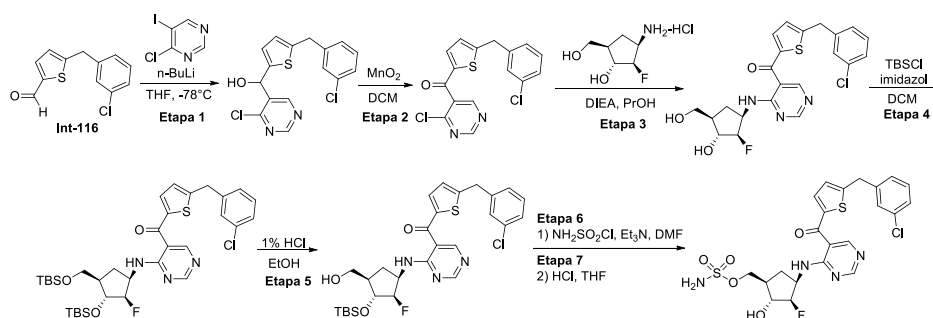
xipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila.

[00900] A um frasco de fundo redondo foi adicionado **Int-259** (115 mg, 0,40 mmol), (4-cloropirimidin-5-il)[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-tienil]metanona (94 mg, 0,33 mmol), DMF (5,0 mL) e trietilamina (92,7 uL, 0,67 mmol). A reação foi agitada em ta por 5 h. À mistura foi adicionada clorossulfonamida (57,6 mg, 0,50 mmol) e a reação foi agitada 2 h em ta. À mistura foi, então, adicionado HCl 3 M (2mL) e a mistura resultante foi agitada em ta durante a noite. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 89 mg (59%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 4,31 - 4,08 (m, 3H), 2,61 - 2,45 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,47 - 1,35 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =457,3 (M+H).

[00901] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo análogo ao descrito acima iniciando a partir dos materiais de partida apropriados.

Material de partida	no. de composto
Int-132	I-136
Int-126	I-142

Exemplo 176: {(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-Clorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-3-flúor-2-hidroxíciclopentil}metila I-205



Etapla 1: rac-[5-(3-Clorobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00902] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7 começando com aldeído Int-116. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H).

Etapla 2: [5-(3-Clorobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00903] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 349,2 (M+H).

Etapla 3: [5-(3-Clorobenzil)-2-tienil](4-([(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-flúor-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona

[00904] A uma solução de cloridrato de (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-amino-2-flúor-5-(hidroximetil)ciclopentanol (146 mg, 0,79 mmol) (para síntese, ver: Biggadike, K. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, 3, 549-554; Borthwick, A.D. et al. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 179-186.) em *i*-PrOH (7,9 mL) foi adicionado [5-(3-clorobenzil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (183 mg, 0,52 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (203 mg, 1,57 mmol). A mistura de reação foi agitada em ta por 19 h então concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 5% MeOH em DCM como eluente) para gerar 195 mg (81%) do composto do título como um óleo amarelo claro. LCMS (FA): *m/z* = 462,1 (M+H).

Etapla 4: (4-([(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-([*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi)-4-([*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil]-2-fluorociclopentil]amino}pirimidin-5-il)[5-(3-clorobenzil)-2-tienil]metanona

[00905] A uma solução de [5-(3-clorobenzil)-2-tienil](4-([(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-flúor-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona (195 mg, 0,42 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionado TBSCl (191 mg, 1,27 mmol) e 1H-imidazol (114 mg, 1,67 mmol). A mistura de reação foi agitada em

ta por 3 h então extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com LiCl aquoso a 10%, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 30% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 190 mg (65%) do composto do título como um óleo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 – 8,34 (m, 1H), 7,57 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 3H), 7,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 2H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), -0,00 (s, 6H), -0,06 (d, J = 2,8 Hz, 6H). LCMS (FA): m/z = 690,5 (M+H).

Etapla 5: (4-[[[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]óxi]-2-flúor-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il][5-(3-clorobenzil)-2-tienil]metanona.

[00906] A uma solução resfriada a 0°C de (4-[[[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]metil)-2-fluorociclopentil]amino}pirimidin-5-il][5-(3-clorobenzil)-2-tienil]metanona (0,19 g, 0,28 mmol) em EtOH (13,0 mL) foi adicionado 1% HCl em EtOH (11,4 mL, 1,38 mmol). A mistura de reação foi colocara em um refrigerador por 24 h então extinta com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 5% MeOH em DCM como eluente) para gerar 78 mg (49%) do composto do título como um óleo claro. LCMS (FA): m/z = 576,2 (M+H).

Etapla 4: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-[(5-[[5-(3-Clorobenzil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il)amino]-3-flúor-2-hidroxiciclopentil}metila.

[00907] A uma solução de (4-[[[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-2-flúor-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il][5-(3-clorobenzil)-2-tienil]metanona (78 mg, 0,14 mmol) em DMF (2,1 mL) foi adicionada clorossulfonamida (47 mg, 0,41 mmol) e trietilamina (94,5 uL, 0,68 mmol). A mistura de reação foi agitada em ta por 10 min, seguido pela adição de uma solução 3,0 M de HCl (1,71 mL, 5,14 mmols). A mistura resultante foi agitada em ta por uma hora então extinta com NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 5% MeOH em DCM como eluente) para gerar 20 mg (27%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,15 – 3,98 (m, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 541,2 (M+H).

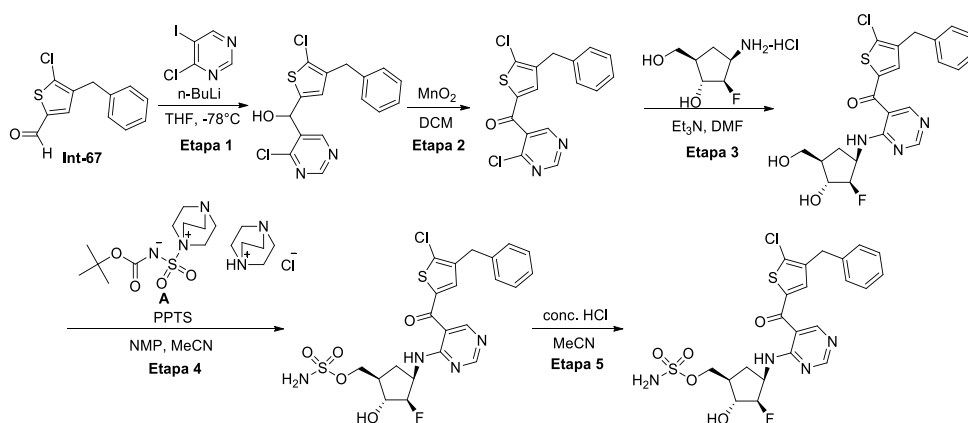
[00908] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo análogo ao descrito acima iniciando a partir dos materiais de partida apropriados. As seguintes condições alternativas foram empregadas nas etapas de reação descritas. Etapa 6: Reação foi corrida A: com trietilamina, B: Sem trietilamina Etapa 7: Agente de destilação/solvente foram A: H₃PO₄/CH₃CN B: TBAF/THF, C: HCl/THF

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-114	Etapa 6: A Etapa 7: A	I-99
Int-61	Etapa 6: B Etapa 7: B	I-75

Material de partida	Condição de reação	no. de composto
Int-63	Etapa 6: B Etapa 7: B	I-64
Int-176	Etapa 6: B Etapa 7: C	I-264
Int-164	Etapa 6: B Etapa 7: C	I-271a
Int-172	Etapa 6: B Etapa 7: C	I-264a**
Int-172	Etapa 6: B Etapa 7: C	I-264b**

**** Diastereoisômeros foram resolvidos na etapa 3 por cromatografia flash de sílica-gel de modo análogo ao Exemplo 133, etapa 6.**

Exemplo 177: sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-Benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila I-162



Etapa 1: rac-(4-Benzil-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol
[00909] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7 começando com aldeído Int-67. LCMS (FA): $m/z = 352,9$ (M+H)

Etapa 2: (4-Benzil-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona
[00910] O composto do título foi preparado em um modo análogo

ao Exemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): $m/z = 350,8$ (M+H)

Etapla 3: (4-Benzil-5-cloro-2-tienil)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-flúor-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona.

[00911] (4-Benzil-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (0,11 g, 0,31 mmol) e cloridrato de (1R,2R,3R,5R)-3-amino-2-flúor-5-(hidroximetil)ciclopentanol (70,2 mg, 0,38 mmol) (para síntese, ver: Biggadike, K. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, 3, 549-554; Borthwick, A.D. et al. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 179-186.) foram pesados em um recipiente de reação. A esta mistura foi adicionado i-PrOH (3,8 mL) e N,N-di-isopropiletilamina (0,17 mL, 0,95 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 50°C por 16 h. A reação foi resfriada até ta e a reação foi concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna ISCO (0% - 10% MeOH/DCM como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 147mg). LCMS (FA): $m/z = 541,0$ (M+H)

Etapla 4: ({[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidroxiciclopentil]metoxióxi}sulfonil)carbamato de *terc*-Butila.

[00912] A uma solução de (4-benzil-5-cloro-2-tienil)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-flúor-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona (0,13 g, 0,28 mmol) em NMP (1,4 mL) e CH₃CN (0,69 mL, 13 mmols) foi adicionado PPTS (70,7 mg, 0,28 mmol). À mistura foi adicionado (4-aza-1-azoniabiciclo[2,2,2]oct-1-ilsulfonil)(*terc*-butoxicarbonil)azanida-1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano cloridrato (0,37 g, 0,84 mmol), seguido por alíquotas adicionais de (4-aza-1-azoniabi ciclo[2,2,2]oct-1-ilsulfonil)(*terc*-butoxicarbonil)azanida-1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano cloridrato até a reação completar (total 525mg, 1,19 mmol). A reação foi extinta pela adição de água e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O

produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna ISCO (0% - 10% MeOH/DCM como eluente) para gerar o composto do título (rendimento = 180mg). LCMS (FA): m/z = 641,0 (M+H)

Etapa 5 sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-Benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila.

[00913] Uma solução de ({[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-

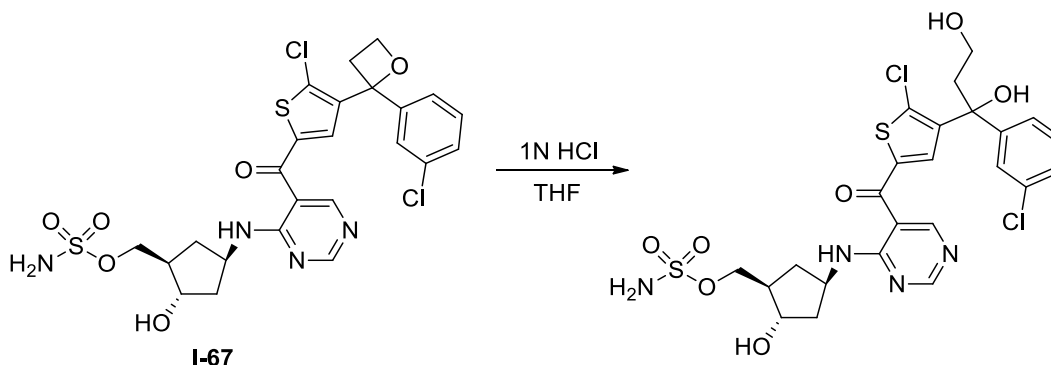
hidrox ciclopentil]metóxi}sulfonil)carbamato de *terc*-butila (0,18 g, 0,28 mmol) em CH₃CN (2,8 mL) e resfriada até 0°C. A esta mistura foi adicionado 12,0 M de (1,87 mL, 22,2 mmols). A mistura foi, então, deixada agitar em ta por 30 h. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado. A mistura foi diluída com um pouco de água e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. A mistura bruta foi purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título (rendimento = 65 mg) (43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 5,76 – 5,39 (m, 1H), 4,93 – 4,61 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 3H), 3,91 (dd, *J* = 22,3, 4,2 Hz, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 541,0 (M+H)

[00914] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo análogo ao descrito acima iniciando a partir dos materiais de partida apropriados. O agente de destilação e solvente descritos foram usados na etapa 5.

Material de partida	Condição da Etapa 5	no. de composto
Int-79	H ₃ PO ₄ / CH ₃ CN	I-101
Int-65	HCl / CH ₃ CN	I-65

Exemplo 178: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({5-Cloro-4-[(1S)-1-(3-

clorofenil)-1,3-di-hidroxiopropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-Cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1,3-di-hidroxiopropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila. I-49

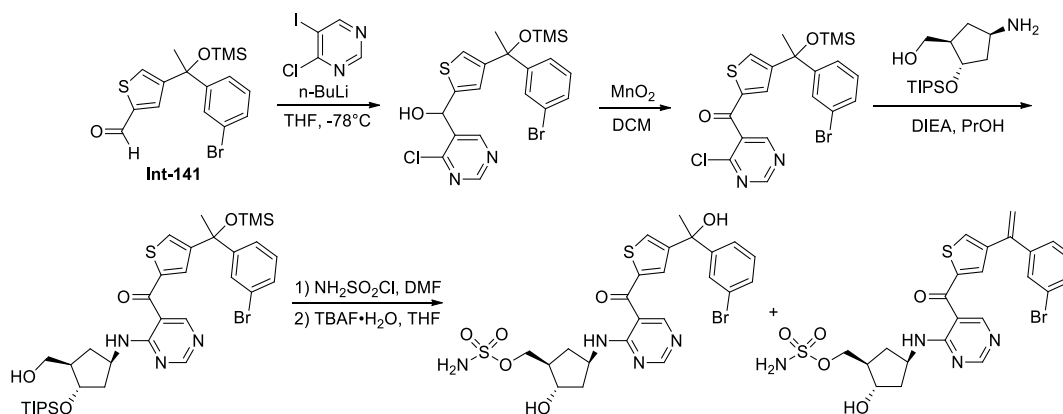


Etapa 1: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-Cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1,3-di-hidroxiopropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-Cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1,3-di-hidroxiopropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00915] A uma solução de **I-67** (40,0 mg, 66,7 μ mol) em THF (3,0 mL) foi adicionado 1,0 M de HCl (3,00 mL, 3,00 mmols) e a mistura foi agitada por 10 min a 40°C. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 22mg (53%) do composto do título. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 3H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 1H). LCMS (AA): m/z = 619,2 (M+H)

Exemplo 179: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1R)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-3 e Sulfamato de

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-Bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-164



Etapa 1: (4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00916] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7 começando a partir de Int-141. 304 mg (71%) LCMS (AA): m/z = 499,2 (M+1).

Etapa 2: rac-(4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00917] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. 246 mg (81%) ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,10 (s, 1H), 8,72 – 8,69 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,7, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 0,01 (s, 9H).

Etapa 3: (4-{(1S)-1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-tienil)[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e (4-{(1R)-1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)óxi]etil}-2-tienil)[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00918] **Int-262** (287 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido em 10 ml de TFA em ta e, então, agitado por uma hora em ta. A mistura foi concentrada

em vácuo e o resíduo foi dissolvido com *i*-PrOH (20,0 mL). À solução foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,86 mL, 4,94 mmols) seguido por Int-141 (245 mg, 0,49 mmol) em ta e a reação foi agitada por 4 h a 70°C. Após resfriamento até ta, a mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 50% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 289 mg (78%) do composto do título. LCMS (AA): $m/z = 746,5$ (M+H)

Etapas 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e sulfamato de (1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e sulfamato de (1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-Bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

[00919] A uma solução da mistura de produto a partir da Etapa 3 (289 mg, 0,39 mmol) em DMF (6,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (134 mg, 1,16 mmol) e a reação foi agitada em ta por 30 min. A mistura de reação foi vertida na solução de 25 ml água e 25 ml NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com EtOAc (40 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. Os resíduos foram dissolvidos em THF (10,0 mL) e, então, TBAF hidrato (541 mg, 1,94 mmol) foi adicionado a esta solução. A reação foi agitada em ta durante a noite. A mistura foi vertida em 30 ml solução de NaHCO₃ saturado e, então, extraída com EtOAc (30 ml x3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para secar e purificadas por HPLC preparativa para fornecer os compostos do título como a seguir:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)

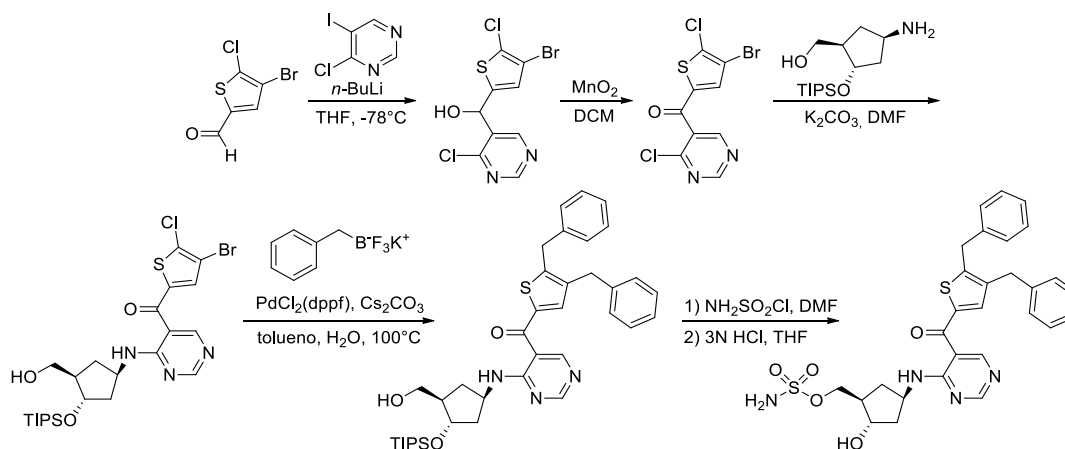
)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-3.

[00920] 97,3mg (42%). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 4,80 (p, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H). LCMS (AA): $m/z = 599,0$ (M+1).

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-Bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-164

[00921] 24,3 mg (11 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,82 (dd, $J = 16,2, 8,0$ Hz, 1H), 4,20 (qd, $J = 9,9, 5,9$ Hz, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,18 (ddd, $J = 12,8, 7,9, 4,6$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 10,3, 5,0$ Hz, 1H), 1,46 (dt, $J = 13,0, 9,1$ Hz, 1H). LCMS (AA): $m/z = 581,0$ (M+1).

Exemplo 180: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-[(4,5-Dibenzil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila I-144



Etapa 1: rac-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00922] O composto do título foi preparado de modo análogo ao

Exemplo 131, etapa 7 começando a partir de 4-bromo-5-clorotiofeno-2-carbaldeído. LCMS (FA): $m/z = 340,9$ ($M+1$)

Etapa 2: (4-Bromo-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00923] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,27 (s, 1H)

Etapa 3: (4-Bromo-5-cloro-2-tienil)[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00924] A uma solução de (4-bromo-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (1,00 g, 2,96 mmols) e {(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metanol (1,28 g, 4,44 mmols) em DMF (29 mL) foi adicionado K_2CO_3 (1,23 g, 8,88 mmols) em ta e a mistura resultante foi agitada por duas hora. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com água (x2). A aquosa foi extraída com EtOAc e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (5% - 40% EtOAc em Hexanos como eluente) para fornecer o composto do título como goma amarela clara (rendimento = 1,31 g). LCMS (FA): $m/z = 592,2$ ($M+1$)

Etapa 4: (4,5-Dibenzil-2-tienil)[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00925] A uma solução de (4-Bromo-5-cloro-2-tienil)[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (103 mg, 0,18 mmol) em tolueno (2,0 mL) e água (0,20 mL, 11,1 mmols) foi adicionado Cs_2CO_3 (285 mg, 0,87 mmol) e argônio foi borbulhado através por 5 min. Sal Benziltrifluoroborato de potássio (173 mg, 0,87 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II)dicloreto (7,19 mg, 8,74 μmol) foram adicionados e o frasco foi lavado com argônio e vedado. A reação foi aquecida a 100°C por 5 h. A reação foi diluída com EtOAc e filtrada por uma almofada de Celite.

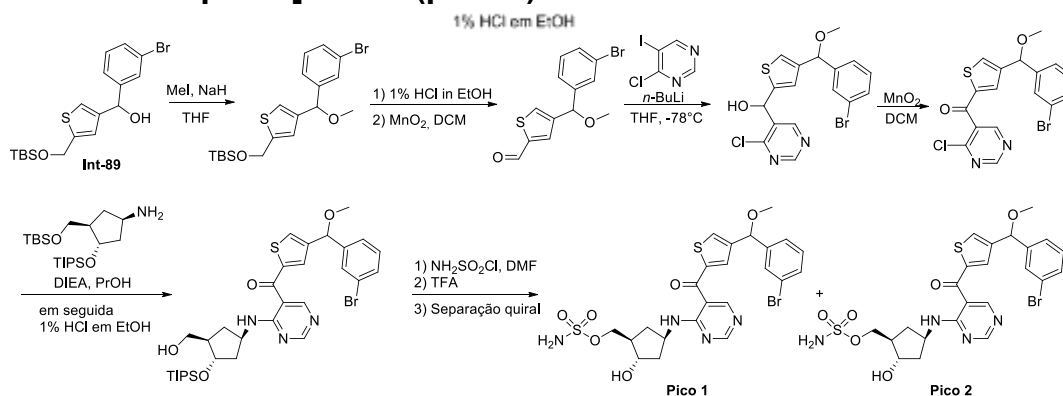
O filtrado foi lavado com água (x2), salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna ISCO (30% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar o composto do título como óleo amarelo (rendimento = 34 mg). LCMS (FA): *m/z* = 656,4 (M+1).

Etapla 5: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-Dibenzil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila.

[00926] Uma solução de (4,5-dibenzil-2-tienil)[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (33 mg, 0,050 mmol) em DMF (1,0 mL) foi resfriada até 0°C, na qual foi adicionada trietilamina (0,10 mL, 0,72mmol) seguido por clorossulfonamida (32,5 mg, 0,28 mmol) e a reação foi agitada a 0°C por 30 min. À reação foi adicionado 3,0M HCl em água a 0°C e a mistura foi aquecida até ta. Após agitação durante a noite, a reação foi extinta com NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de LiCl a 10% (x3), salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna ISCO (7% MeOH em DCM como eluente) para gerar o composto do título como um sólido esbranquiçado (rendimento = 24 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,11 (m, 10H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 5H), 3,99 (s, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,08 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 579,4 (M+1).

Exemplo 181: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(S)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-hidrox ciclopentil]metila (pico1) I-73a e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(S)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-

tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila (pico 2) I-73b



Etapa 1: rac-({4-[(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}metóxi)(terc-butil)dimetilsilano.

[00927] A uma solução de Int-89 (0,841 g, 2,03 mmols) em THF (20,0 mL) foi adicionado 60% NaH em óleo mineral (293 mg, 6,10 mmols) seguido por MeI (0,38 mL, 6,10 mmols) e a reação foi aquecida a 50°C por uma hora. A solução foi vertida em 30 ml de solução de NH₄Cl saturado e a mistura foi extraída com DCM (30 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 35% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 721 mg (83%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,44 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 0,85 – 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: rac-4-[(3-Bromofenil)(metóxi)metil]tiofeno-2-carbaldeído.

[00928] Uma solução de ({4-[(3-bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}metóxi)(terc-butil)dimetilsilano (352 mg, 0,82 mmol) em HCl 1% em EtOH (20 mL) foi agitada em ta por 30 min. A mistura de reação foi vertida em 30 ml de solução de NH₄Cl saturado e, então, extraída com DCM (30 mL x2). As camadas orgânicas foram concentradas em vácuo

e o resíduo foi dissolvido em DCM (30 mL). À solução foi adicionado MnO₂ (1,07 g, 12,4 mmols) e a mistura foi agitada a 40°C por 3 h. A mistura de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e a torta do filtro foi lavada com DCM. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 35% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 182 mg (71%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,86 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,40 (s, 3H).

Etapla 3: {4-[(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00929] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131 Etapa 7. 185 mg (74%) LCMS (AA): *m/z* = 426,9 (M+H).

Etapla 4: rac-{4-[(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00930] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131 Etapa 8. 168 mg (91%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,34 (s, 3H).

Etapla 5: {4-[(S)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona e {4-[(R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00931] rac-{4-[(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona (168 mg, 0,40 mmol), amina **Int-260** (175 mg, 0,44 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,14 mL, 0,79 mmol) foram

dissolvidos em *i*-PrOH (20,0 mL). A reação foi agitada a 60°C por uma hora. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em 25 mL de HCl 1% em solução EtOH. A mistura foi agitada em ta por 15 min. A solução foi vertida em 30ml de solução de NaHCO₃ saturado e, então, extraída com DCM (30 mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 70% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 201 mg (75%) do composto do título. LCMS (AA): m/z = 676,1 (M+H)

Etapas 6: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila.

[00932] A uma solução de {4-[(S e R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (63,2 mg, 0,09 mmol) em DMF (3,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (32,5 g, 0,28 mmol) e a reação foi agitada em ta por 30 min. A mistura de reação foi vertida na solução de 25 ml água e 25 ml NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com EtOAc (40mL x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido na solução de TFA (14,0 mL) e água (6,0 mL). A mistura foi agitada a 40°C por 30 min. A mistura foi concentrada em vácuo e adicionados 5 ml de MeOH, 25 ml de água e 25 ml e solução de NaHCO₃ saturado. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (40 ml x3) e as camadas

orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 15% MeOH em EtOAc como eluente) para gerar uma mistura de diastereoisóformas. Os produtos foram separados por SFC quiral (CHIRALPAK IA 4,6x100mm com 35/65 0,3% DEA em EtOH/CO₂, 3mL/min, 10MPa).

Pico 1: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

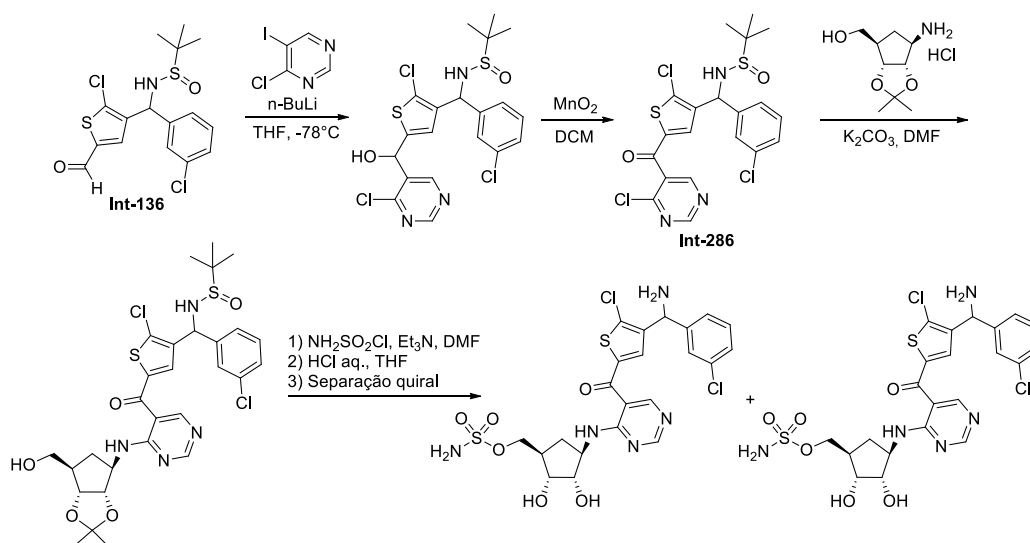
[00933] 7,4 mg (13%) ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,79 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 599,1 (M+H).

Pico 2: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

[00934] 5,1 mg (9%) ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,43 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 599,1 (M+H).

Exemplo 182: Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-

({4-[(R)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila (Pico1) I-14a e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila (Pico2) I-14b



Etapas 1: *N*-[(S)-{2-Cloro-5-[(S)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida, *N*-[(R)-{2-Cloro-5-[(R)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida, *N*-[(S)-{2-Cloro-5-[(R)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida e *N*-[(R)-{2-Cloro-5-[(S)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00935] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131 Etapa 7, começando a partir de Int-136. LCMS (FA): m/z = 506,0 (M+H).

Etapas 2: *rac-N*-[{2-Cloro-5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida Int-286.

[00936] O composto do título foi preparado de modo análogo ao Exemplo 131 Etapa 8. LCMS (FA): m/z = 504,0 (M+H).

Etapa 3: *N*-[(*S*)-{2-Cloro-5-[(4-{[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetilhidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida e *N*-[(*R*)-{2-Cloro-5-[(4-{[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetilhidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00937] cloridrato de [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-Amino-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol (160 mg, 0,72 mmol) (para síntese deste material de partida, ver: Claiborne, C.F. et al. Publicação de pedido PCT WO2008/019124), *N*-[{2-cloro-5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,30 g, 0,60 mmol) e K₂CO₃ (247 mg, 1,79 mmol) em DMF (9,0 mL) foi agitada em ta por 8 h. A reação foi extinta por adição de água. Um sólido precipitou e este foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido foi seco em alto vácuo durante a noite para gerar 290 mg do composto do título. LCMS (FA): m/z = 655,0 (M+H)

Etapa 4: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila.

[00938] Uma solução da mistura de produto a partir da Etapa 3 (0,28 g, 0,43 mmol) em DMF (2,7 mL) e THF (2,7 mL) foi resfriada até -78°C, na qual foi adicionada trietilamina (1,19 mL, 8,57 mmols) seguido por clorossulfonamida (0,89 g, 7,71 mmols) e a mistura foi agitada a -78°C por uma hora. DMF adicional (1 mL), THF (1 mL),

trietilamina (0,30 mL, 2,14 mmols) e clorossulfonamida (0,25 g, 2,14 mmols) foram adicionados à mistura de reação e agitação foi continuada a -78°C por 2h. 1,250 M de HCl em EtOH (16,8 mL, 21,0 mmols) foi adicionado à mistura e a reação foi deixada aquecer até ta. Após agitação 45 min em ta, 3,0 M de HCl em água (7,10 mL, 21,3 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada por 18 h. A reação foi extinta via adição de NaHCO₃ saturado até pH 9. A mistura resultante foi particionada entre água e EtOAc. Camadas foram separadas e uma camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna ISCO (0% - 15% MeOH/DCM como eluente) para gerar a mistura dos compostos do título (rendimento = 118 mg). LCMS (FA): *m/z* = 590,0 (M+H).

Etapas 5: Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila.

[00939] Uma mistura dos dois produtos diastereoisômeros a partir da Etapa 4 (115 mg, 0,20 mmol) foi separada para fornecer os diastereoisômeros individuais por HPLC quiral para gerar **I-14a** (27mg, primeiro composto eluindo) e **I-14b** (42mg, segundo composto eluindo).

Pico 1: Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Amino(3-

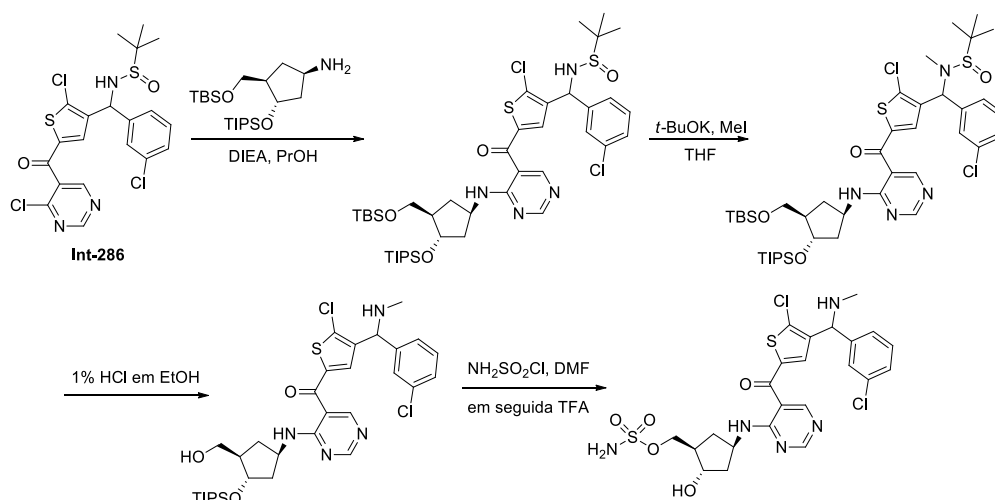
clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila I-14a

[00940] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 – 7,30 (br s, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,47 (p, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 9,8, 6,1$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 9,7, 6,7$ Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,70 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,77 – 2,54 (br s, 2H), 2,28 (dt, $J = 12,7, 8,3$ Hz, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,16 (dt, $J = 12,7, 8,8$ Hz, 1H).

Pico 2: Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxíciclopentil]metila I-14b

[00941] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 – 8,36 (br s, 2H), 8,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (br s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,95 – 4,81 (br s, 1H), 4,74 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 9,7, 6,1$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 11,4, 6,7$ Hz, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 2,28 (dt, $J = 12,6, 8,4$ Hz, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,19 – 1,14 (m, 1H).

Exemplo 183: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila I-95



Etapla 1: *N*-[(*S*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida e *N*-[(*R*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

[00942] A uma solução de **Int-260** (192 mg, 0,48 mmol) em *i*-PrOH (20,0 mL) foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,45 mL, 2,60 mmols) seguido por **Int-286** (120 mg, 0,24 mmol) em ta e a reação foi agitada a 70°C por 4 h. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 80% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 186 mg (90%) da mistura de compostos do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,74 e 8,71 (cada s, total 1H), 8,65 e 8,63 (cada s, total 1H), 8,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 e 7,42 (cada s, total 1H), 7,38 – 7,21 (m, 4H), 5,81 – 5,72 (m, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 1H), 1,34 – 1,18 (m, 10H), 1,09 – 1,01 (m, 21H), 0,90 – 0,84 (m, 9H), 0,06 – -0,00 (m, 6H).

Etapla 2: *N*-[(*S*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-

il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida e N-[(R)-(5-{[4-((1R,3R,4S)-3-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-N,2-dimetilpropano-2-sulfinamida.

[00943] A uma solução da mistura de produto a partir da Etapa 1 (117 mg, 0,14 mmol) em THF (10,0 mL), foi adicionado sob gotejamento 1,0 M de *t*-BuOK em THF (0,40 mL, 0,40 mmol) em ta e a reação foi agitada em ta por 30 min. A solução foi resfriada até 0°C e Mel (0,04 mL, 0,67 mmol) foi adicionado à solução. A reação foi agitada a 0°C por 30 min. A mistura de reação foi vertida em solução de NH₄Cl saturado e, então, extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (0% - 55% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 47,6 mg (40%) do composto do títulos. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 – 8,48 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,76 (h, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,62 – 3,46 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,67 (tdd, *J* = 12,9, 8,1, 3,9 Hz, 1H), 1,02 (s, 21H), 0,88 (m, 1H), 0,86 – 0,80 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 3: {5-Cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona e {5-Cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}[4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil]óxi)ciclopentil]amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00944] Uma solução da mistura de produto a partir da Etapa 2 (182 mg, 0,21 mmol) em HCl 1% em EtOH (20 mL) foi agitada em ta por uma hora. A reação foi vertida em solução de NaHCO₃ saturado e a

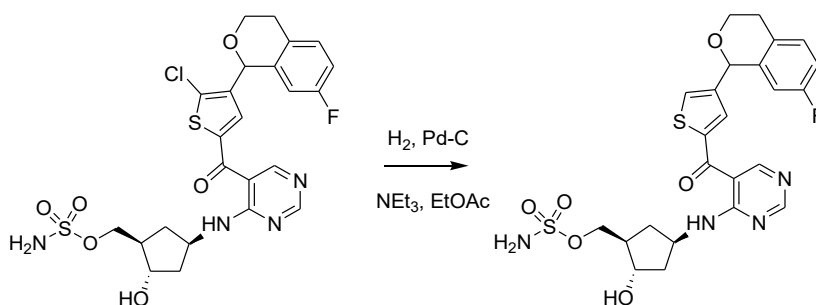
mistura foi extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até secar para gerar 142 mg (93 %) dos compostos do título brutos. LCMS (FA): m/z = 663,7 (M+H).

Etapa 4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

[00945] A uma solução da mistura de produto a partir da Etapa 3 (157 mg, 0,21 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionada clorossulfonamida (73,7 mg, 0,64 mmol) a 0°C e a reação foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi vertida em solução de NaHCO₃ saturado e a mistura resultante foi extraída com DCM (x3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. Os resíduos foram dissolvidos na solução de TFA (8,00 mL, 104 mmols) e água (2,00 mL, 111 mmols) e a mistura foi aquecida a 50°C por uma hora. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e os resíduos foram dissolvidos em MeOH (15 mL) seguido por adição de N,N-diisopropiletilamina (1 mL). Em seguida a mistura foi concentrada em vácuo, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar 29,7 mg (24%) do composto do títulos. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,27 – 4,02 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 – 2,04 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,95 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 586,1 (M+H).

Exemplo 184: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-

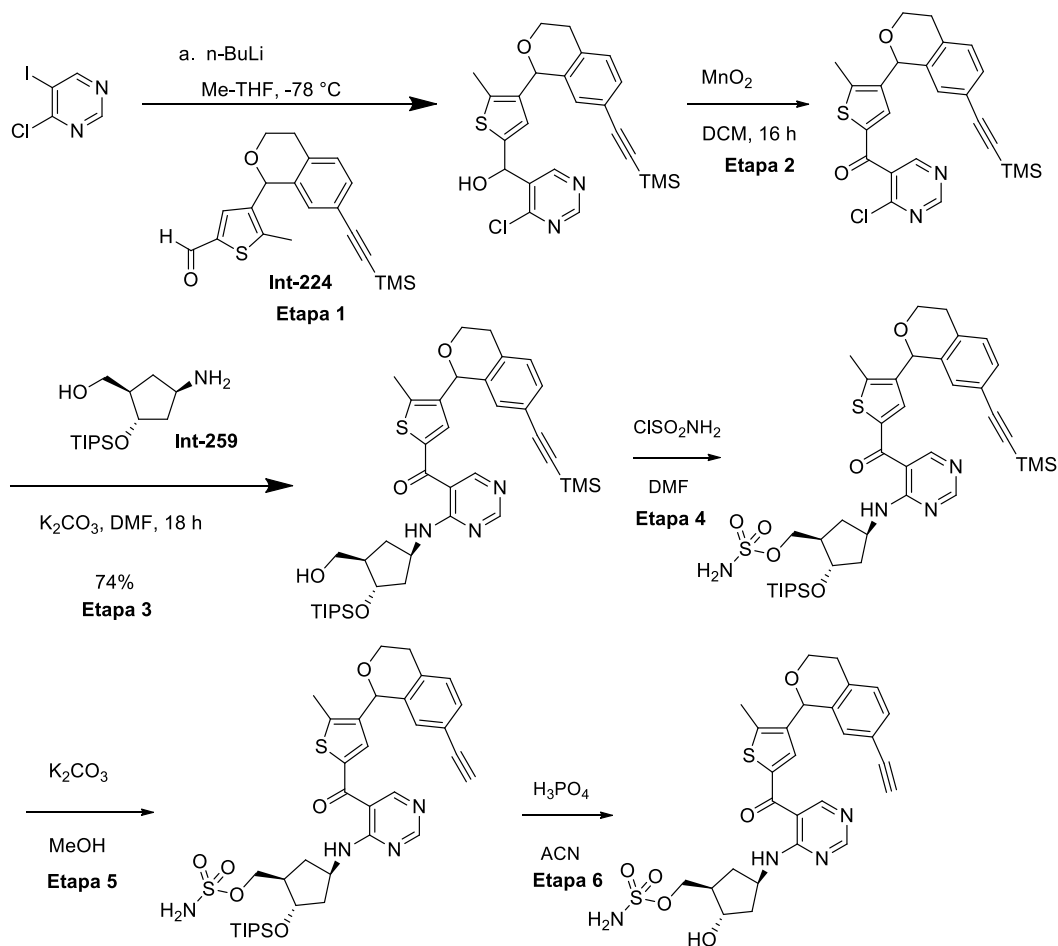
267



[00946] Em um frasco de fundo redondo de 1 pescoço foi adicionado Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-cloro-4-[(1R)-7-fluoroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-cloro-4-[(1S)-7-fluoroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila (**I-294**, 0,499 g, 0,856 mmol) dissolvido em EtOAc (15,0 mL, 154 mmols) e trietilamina (0,358 mL, 2,57 mmols). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio. Pd/C (10% em peso, 0,500 g, 37,5 mmols) foi, então, adicionada e a mistura foi purgada com um balão de H₂ (g) (3X). A mistura resultante agitada em ta por 1 dia sob um balão de H₂ (g). O balão foi removido e a solução foi purgada com argônio. A mistura foi, então, filtrada por Celite e enxaguada com EtOAc (3X). o filtrado foi concentrado até secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel ISCO (40g coluna, eluindo com 0-10% MeOH/DCM durante 20 mins) para gerar 0,359 g (77%) de produto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 549,1

Exemplo 185: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-

il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(1S)-7-Etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-252



Etapas 1-4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Metil-4-[(1R)-7-(2-trimetilsililetinil)]isocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Metil-4-[(1S)-7-(2-trimetilsililetinil)]isocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila

[00947] Etapas 1-4 foram realizadas em um modo análogo ao Exemplo 173, etapas 1-4 começando com aldeído **Int-224**. Etapa 5 foi realizada como a seguir:

Etapa 5: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Etinilisocroman-

1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-Etinilisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila

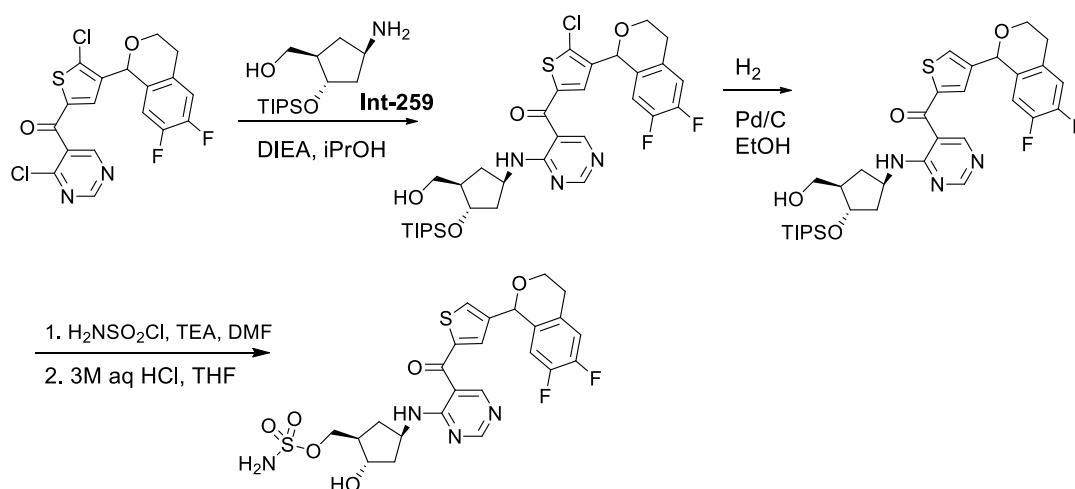
[00948] A uma solução de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-metil-4-[(1R)-7-(2-trimetilsililetil)isocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-metil-4-[(1S)-7-(2-trimetilsililetil)isocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila (1,0 g) em metanol (10,7 mL) foi adicionado carbonato de potássio (346,7 mg, 2,509 mmols) e a mistura foi agitada por 2h em ta. A reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado água (20mL) e a mistura foi extraída com DCM (20x3). A fina camada aquosa branca leitosa foi evaporada até seca para fornecer 0,9 g (100%) dos compostos do título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,27 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 1H), 1,12 – 1,04 (m, 21H). LCMS: m/z 725,0 (M+1).

Etapla 6: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-Etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-Etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

[00949] Etapla 6 foi realizada em um modo análogo ao Exemplo 133, etapa 8 para gerar os compostos do título. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J

= 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,56 – 1,48 (m, 1H). m/z 569,4 (M+1).

Exemplo 186: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-Difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-Difluór-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila I-273



Etapa 1: [4-[(1R)-6,7-Difluoroisocroman-1-il]-2-tienil]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona ou [4-[(1S)-6,7-difluoroisocroman-1-il]-2-tienil]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona

[00950] A uma solução do produto da etapa 2 na produção de I-290b (0,677 g, 1,58 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,6900 mL, 3,961 mmols) em isopropil álcool (25 mL, 330 mmols) foi adicionado {(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metanol (**Int-259**, 0,6376 g, 2,218 mmols). A mistura de reação foi agitada em ta por 2 h e, então, concentrada para gerar 1,962 g de produto bruto

como uma mistura de dois diastereoisômeros. O material bruto foi purificado e os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em sílica-gel ISCO eluindo com 0-25% EtOAc em Hexanos para gerar 0,344 g de diastereoisômero um e 0,354 g de diastereoisômero 2 (65% de rendimento). Diastereoisômero um: ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,74 – 6,64 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,38 – 4,32 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,63 – 3,52 (m, 2H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,11 (s, 21H); LCMS (FA) $M+1$ 678,6. Diastereoisômero dois: ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 6,73 – 6,60 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,11 (s, 21H); LCMS (FA) $M+1$ 678,6

Etapas 2: [5-Cloro-4-[(1R)-6,7-difluoroisocroman-1-il]-2-tienil]-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona

[00951] A uma solução de diastereoisômero dois a partir da Etapa 1 (0,216 g, 0,318 mmol) e trietilamina (0,133 mL, 0,955 mmol) em EtOAc (5,00 mL, 51,2 mmols) foi adicionado Pd/C (10% em peso, 0,216 g, 16,2 mmols). Um recipiente de reação foi purgado com gás hidrogênio e, então, agitada, durante a noite, em ta sob um balão de gás hidrogênio. A mistura resultante foi filtrada e concentrada para gerar 0,323 g de produto bruto. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel ISCO eluindo com 0-50% EtOAc em Hexanos para gerar 0,178 g (97% de rendimento) de produto puro como um resíduo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H),

7,37 – 7,25 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,80 – 4,64 (m, 2H), 4,27 – 4,22 (m, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H) 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,04 (s, 21H); LCMS (FA) M+1 644,3.

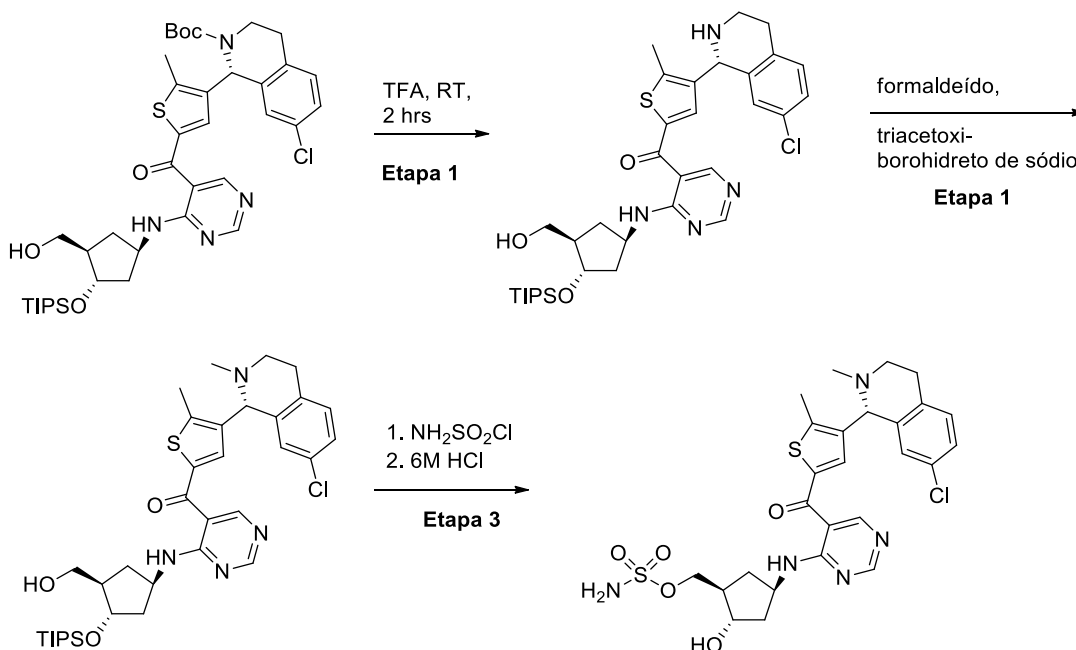
Etapla 3: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-Diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila ou Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-Diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

[00952] Etapla 3 foi realizada em um modo análogo ao Exemplo 171, etapla 6. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,88 – 3,77 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H).

[00953] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo análogo ao descrito acima iniciando a partir dos materiais de partida apropriados. O agente de destilação e solvente para a etapla final foram TAS-F e DMF.

Material de partida	n.º de composto
O produto da Etapla 2 na preparação de I-304	I-308

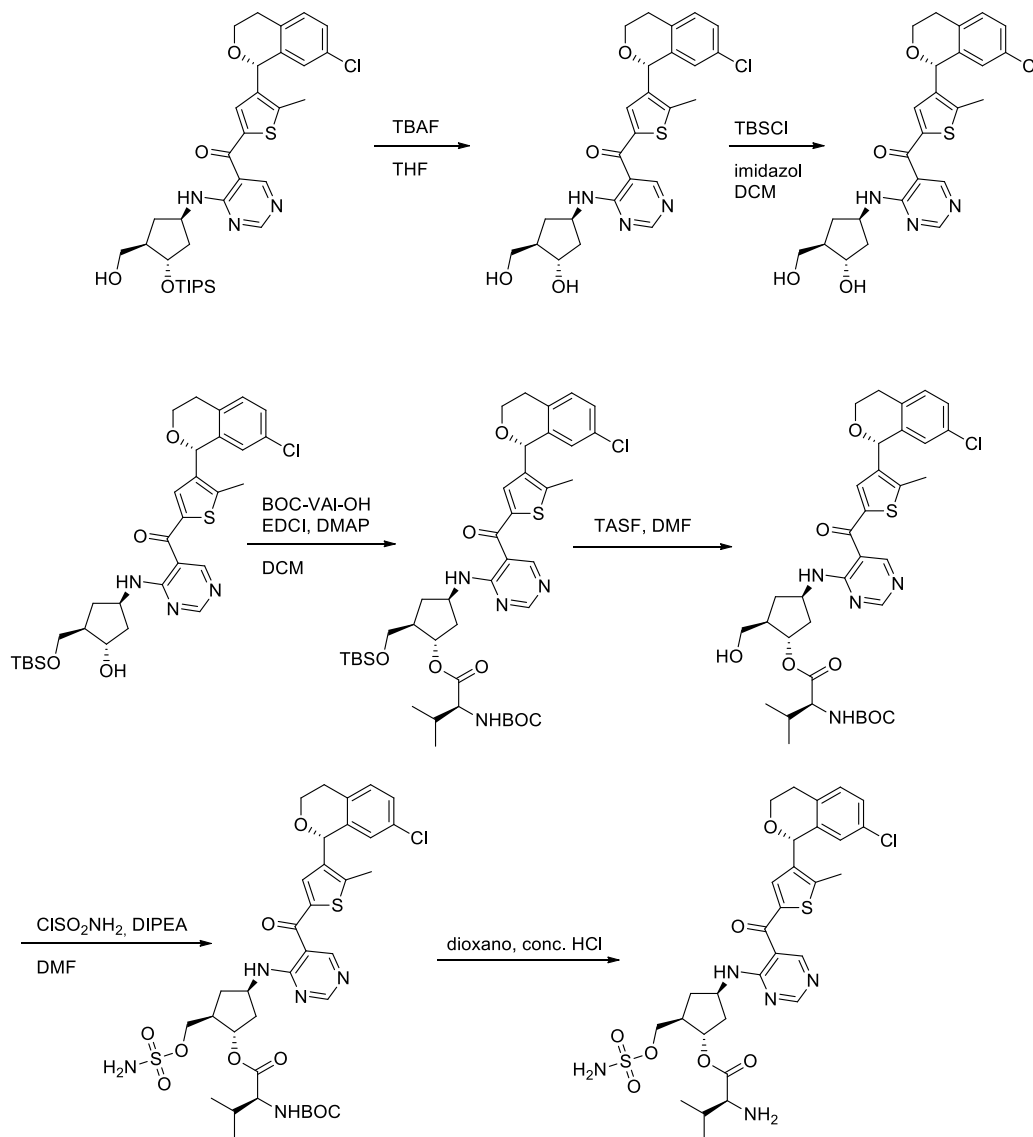
Exemplo 187: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-[4-[(1R)-7-Cloro-2-metil-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-[4-[(1S)-7-Cloro-2-metil-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-

il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-306

Etapas 1-3: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-2-metil-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-Cloro-2-metil-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila

[00954] Etapas 1 e 2 foram realizadas em um modo análogo ao **Exemplo 117**, etapa 4, começando a partir de terc-butil (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (o produto da Exemplo 133, etapa 6). Etapa 3 foi realizada em um modo análogo ao Exemplo 162, etapas 5 e 6. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,79 (dd, $J = 16,0, 7,9$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,32 (m, 1H).

Exemplo 188: (2S)-2-amino-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il}amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila I-338



Etapa 1: {4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}{4-[(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino} pirimidin-5-il}metanona

[00955] A uma solução de {4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}{4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil]amino}pirimidin-5-il}metanona (o produto do Exemplo 132, etapa 9, 1,60 g, 2,44 mmols) em THF (20,0 mL, 246

mmols) foi adicionado 1,00 M de TBAF em THF (2,68 mL, 2,68 mmols) sob gotejamento. A reação foi agitada por duas horas em ta. A reação foi diluída com EtOAc (100ml) e lavada com água (50ml). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (50ml) e as orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas. Purificação por cromatografia ISCO (80 g coluna eluindo com EtOAc puro) gerou o composto do título como um sólido amarelo. Rendimento 0,97 g, 80%. R_f 0,05 em EtOAc. LCMS FA ta 3,18 ES+ 500, 502

Etapa 2: (4-{[(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-hidrox ciclopentil]amino}pirimidin-5-il){4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona

[00956] A uma solução de 4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil(4-{[(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona (1,70 g, 3,40 mmols), 1H-Imidazol (0,4861 g, 7,140 mmols) em DCM (100 mL, 2000 mmols) resfriada em um banho de gelo sob argônio foi adicionada uma solução de cloreto de terc-Butildimetilsilila (0,5381 g, 3,570 mmols) em DCM (26 mL, 4,0E2 mmol) sob gotejamento durante 10min. A reação foi deixada aquecer gradualmente até temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi particionada entre DCM e água, a camada aquosa extraída com DCM e as orgânicas combinadas lavadas com salmoura e secas sobre MgSO_4 e concentradas. Purificação por cromatografia ISCO (80 g eluindo 75% EtOAc em Hexanos a EtOAc puro durante 10min) gerou o composto do título. Rendimento 1,71 g 81%. R_f 0,15 em 75%EtOAc/hexano. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,80 – 4,67 (m, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 3,90 (td, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,12 (ddd, J = 16,3, 10,3, 5,8 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 16,6

Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,36 (dt, $J = 14,0$, 7,5 Hz, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 1,91 (dt, $J = 13,9$, 7,1 Hz, 1H), 1,23 – 1,12 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,07 e 0,07 (cada s, cada 3H).

Etapla 3: (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-2-([terc-Butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentila.

[00957] A uma solução de (4-{[(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-4-hidroxíciclopentil]amino}pirimidin-5-il){4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona (384,0 mg, 0,6251 mmol), em DCM (32,0 mL) foi adicionado N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina (277,1 mg, 1,275 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida cloridrato (239,7 mg, 1,250 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (160,4 mg, 1,313 mmol) e a reação agitada em ta por 20 h. A reação foi concentrada e particionada entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 100% EtOAc em Hexano) para gerar 514 mg (quantitativo) do composto do título como uma espuma amarela. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 – 8,55 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,84 (m, 3H), 1,41 – 1,32 (m, 9H), 0,91 – 0,86 (m, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,04 – -0,04 (m, 6H); LCMS: (AA) $\text{M}+1$ 813,4

Etapla 4: (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

(hidroximetil)ciclopentila.

[00958] A uma solução de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-{{5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentila (2S)- (0,412 g, 0,506 mmol) em DMF (3,4 mL) a 0°C sob argônio foi adicionada uma solução de tris(dimetilamino)sulfônico difluorotrimetilsilicato (195 mg, 0,709 mmol) em DMF (2,84 mL). A solução final resultante vermelha foi agitada a 0°C por duas hora. A reação foi, então, diluída com mínimo DCM e purificada diretamente por cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 75% EtOAc em Hexano). Todas as frações contendo produto foram combinadas e concentradas. O óleo resultante foi diluído com EtOAc, lavado com água, salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar 337 mg (95%) do composto do título como uma espuma amarela. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 – 8,55 (m, 2H), 8,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,79 – 4,71 (m, 1H), 4,71 – 4,60 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 3,43 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,83 (m, 3H), 1,43 – 1,30 (m, 9H), 0,95 – 0,79 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 699,3

Etapla 5: (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila.

[00959] A uma solução de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-(hidroximetil)ciclopentila (413,0 mg, 0,5906 mmol, anteriormente azeotropado com tolueno) em DMF (9,2 mL) e N,N-di-

isopropiletilamina (308,6 uL, 1,772 mmol) foi adicionada clorossulfonamida (204,7 mg, 1,772 mmol) em ta e a solução amarela foi agitada 60 min. A reação foi resfriada até 0°C e extinta com água e salmoura. A reação foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram então secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 7% MeOH em DCM). O produto isolado ainda continha material de partida não reagido. A mistura foi azeotropada com tolueno, seca em alto vácuo e dissolvida em DMF (9,2 mL) sob argônio. N,N-di-isopropiletilamina (0,1029 mL, 0,5906 mmol) foi adicionado, seguido por clorossulfonamida (68,24 mg, 0,5906 mmol). A reação foi agitada em ta por 1H e monitorado por TLC. Clorossulfonamida (34,12 mg, 0,2953 mmol) foi, então, adicionada e a reação foi agitada por 30 min. Então a reação foi resfriada a 0°C, extinta com NaHCO₃ saturado e diluída com água. A reação foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado cromatografia em coluna de sílica-gel (0 to 100% EA) para gerar 352 mg espuma amarela. O produto foi dissolvido em EtOAc, lavado com solução 1N de LiCl (3x) para remover DMF, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar 317 mg (69%) do composto do título como um resíduo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63 – 8,54 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 1H), 4,76 – 4,60 (m, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 3H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 2H), 2,09 – 1,86 (m, 3H), 1,48 – 1,30 (m, 9H), 0,89 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H); LCMS: (AA) M+1 778,2

Etapla 6: (2S)-2-amino-3-metilbutanoato·HCl de (1S,2R,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-

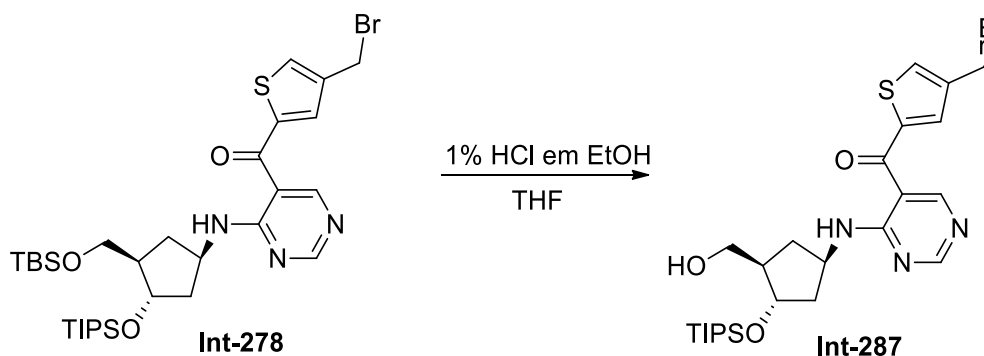
tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila.

[00960] (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila (280 mg, 0,36 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3,8 mL) e concentrado HCl (0,60 mL, 7,19 mmols) foi adicionado. A solução foi agitada em ta por 2,5 h. A reação foi concentrada, azeotropada com EtOH, adicionado água e liofilizada para gerar 267 mg (quantitativa) do composto do título como um sólido bege. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 – 8,66 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 7,59 – 7,47 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,13 – 5,07 (m, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 3H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 1,04 – 0,93 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 678,2.

Exemplo 189: [4-(Bromometil)-2-tienil][4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-287

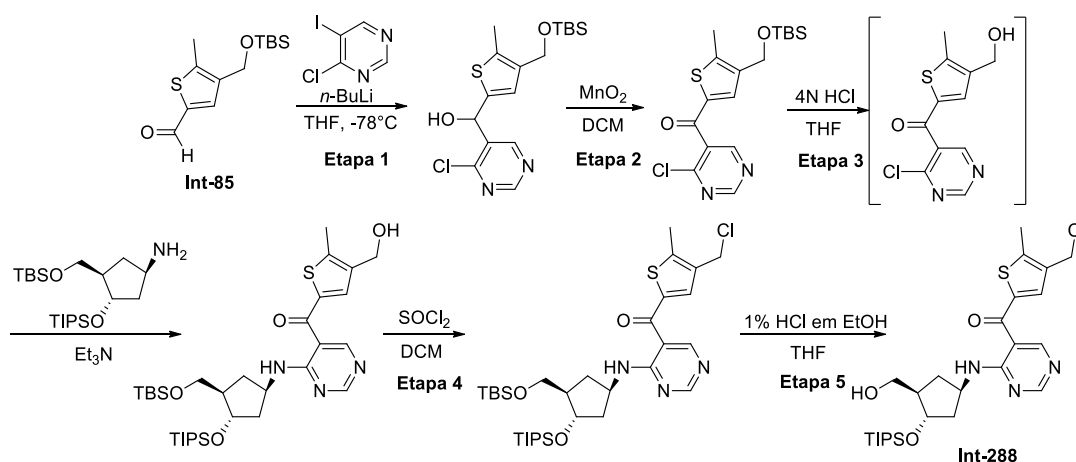


Etapa 1: [4-(Bromometil)-2-tienil][4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00961] A um frasco de fundo redondo de 25 mL foi adicionado Int-278 (656 mg, 0,96 mmol), THF (20,8 mL). A solução foi resfriada a 0°C então HCl 1% em solução EtOH (15,9 mL, 1,92 mmol) foi adicionado.

A mistura foi agitada a 0°C por 3 h. À reação foi adicionada solução de NaHCO₃ saturado (2 mL) para extinguir excesso de ácido. A solução foi, então, extraída com EtOAc (10 mL). Após separação, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (6 mL). As soluções orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para gerar 550 mg de composto do título bruto como óleo ligeiramente amarelo.

Exemplo 190: [4-(Clorometil)-5-metil-2-tienil][4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-288



Etapa 1: rac-[4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

[00962] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 7, começando a partir de Int-85. 2,53 g (94%) LCMS (FA): m/z = 385,3 (M+H).

Etapa 2: [4-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

[00963] O composto do título foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 131, etapa 8. 2,33 g (93%) LCMS (FA): m/z = 383,3 (M+H).

Etapa 3: [4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-5-metil-2-tienil]metanona.

[00964] A uma solução de [4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-5-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (2,30 g, 6,00 mmols) em THF (40,0 mL) foi adicionado 4 M HCl em 1,4-dioxano (20 mL) e a reação foi agitada em ta por duas hora. Após concentração em vácuo, o resíduo foi dissolvido em DCM (60,0 mL). À solução foi adicionada trietilamina (2,93 mL, 21,0 mmols) e **Int-260** (3,14 g, 7,81 mmols) e a mistura resultante foi agitada em ta por 3 h. A reação foi extinta por adição de saturado NaHCO₃ e extraída com DCM (x2). As camadas orgânicas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (5% MeOH em DCM como eluente) para gerar 1,96 g (52%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* =635,0 (M+H).

Etapla 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-Butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(clorometil)-5-metil-2-tienil]metanona.

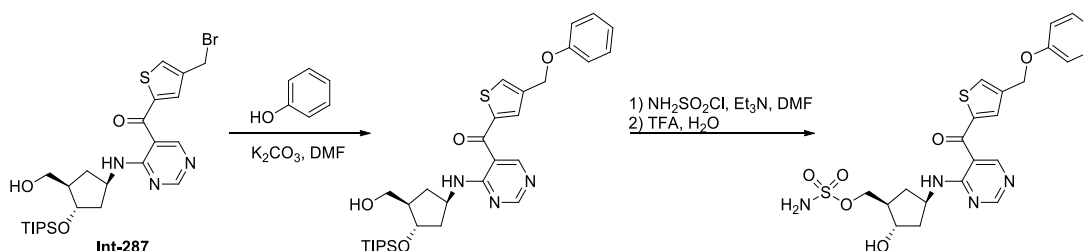
[00965] A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-5-metil-2-tienil]metanona (1,90 g, 3,00 mmols) em DCM (50,0 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de tionila (0,28 mL, 3,90 mmols) e a reação foi agitada a 0°C por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e extraída com DCM (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (20% EtOAc em Hexanos como eluente) para gerar 1,32 g (68%) do composto do título. LCMS (FA): *m/z* =653,3 (M+H).

Etapla 5: [4-(Clorometil)-5-metil-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

[00966] A uma solução de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({*tert*-butil(dimetil)

silil}óxi}metil)-4-[(tri-isopropilsilil}óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(clorometil)-5-metil-2-tienil]metanona (800 mg, 1,23 mmol) em THF (20,3 mL) foi adicionado HCl 1% em solução EtOH (20,3 mL, 2,45 mmols) e a mistura foi agitada por 1,5 h na mesma temperatura. À reação foi adicionado NaHCO₃ saturado (2 mL) para extinguir excesso de ácido. A solução foi, então, extraída com EtOAc (10 mL). Após separação, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (6 mL). As soluções orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para gerar o composto do título como óleo ligeiramente amarelo. LCMS (FA): 538,2 (M+1).

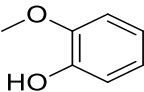
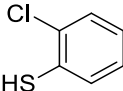
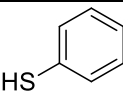
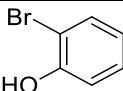
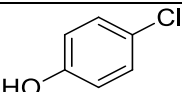
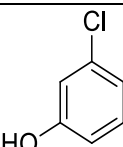
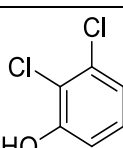
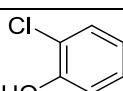
Exemplo 191: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(phenoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila I-91



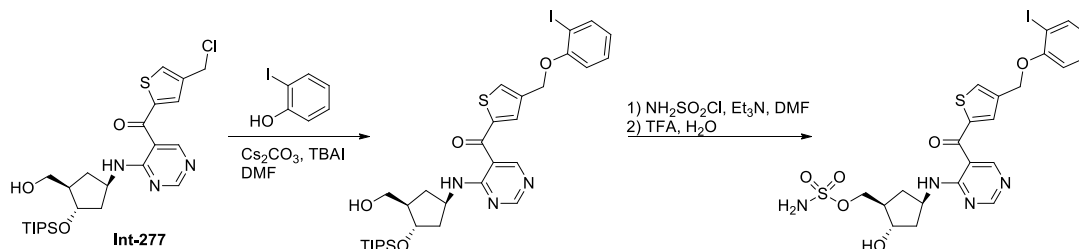
[00967] A uma solução de Int-287 (25,0 mg, 0,04 mmol) em THF (0,88 mL) foi adicionado fenol (8,28 mg, 0,088 mmol). A mistura foi agitada em ta por uma hora. À reação foi adicionado DMF (0,50 mL). Esta reação foi, então, deixada agitar em ta durante a noite. À solução foi adicionada clorossulfonamida (20,3 mg, 0,18 mmol) e a solução foi agitada por 30 min. Reação foi extinta com NaHCO₃ saturado, então extraída com EtOAc (x2). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até secura. Ao resíduo resultante foi adicionado TFA (1,80 mL) e água (0,20 mL). Após agitação em ta por uma hora, reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (4,0 mL) e PL-CO₃ MP-Resina (2,04 mmols/g carregamento; 431 mg, 0,88 mmol) foi adicionado. Mistura foi agitada por 30 min e a resina foi filtrada e enxaguada com MeOH (5 mL). As soluções em metanol

combinadas foram concentradas para gerar um resíduo sólido. O resíduo foi dissolvido em DMSO (1,2 mL) e filtrado. O filtrado foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (4,1 mg, 18%). LC/MS (FA): 504,8 (M+H). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,8$, 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H).

[00968] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados de um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir dos materiais de partida listados:

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-80	LCMS (FA): $m/z = 535,3$ (M+H)
	I-147	LCMS (FA): $m/z = 555,2$ (M+H)
	I-177	LCMS (FA): $m/z = 521,2$ (M+H)
	I-98	LCMS (FA): $m/z = 583,2$ (M+H)
	I-163	LCMS (FA): $m/z = 539,2$ (M+H)
	I-120	LCMS (FA): $m/z = 539,2$ (M+H)
	I-180	LCMS (FA): $m/z = 573,2$ (M+H)
	I-129	LCMS (FA): $m/z = 539,2$ (M+H)

Exemplo 192: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(2-iodophenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila I-161



Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-Iodophenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila.

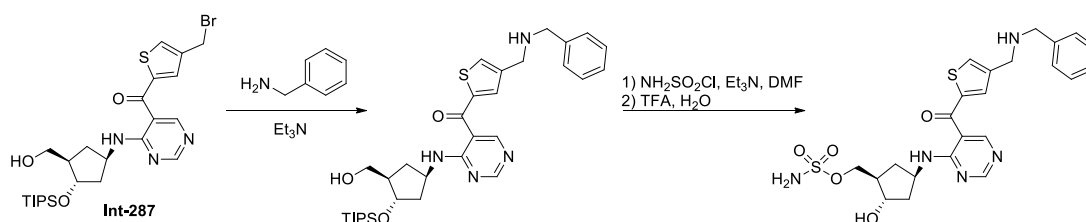
[00969] A um frasco de 2 dracma contendo 2-iodofenol (2,04 mg, 9,28 μmol) foi adicionada uma solução de Int-277 (31,4 mg, 0,06 mmol) em DMF (1,00 mL) seguido por Ce_2CO_3 (117 mg, 0,36 mmol) e iodeto de tetra-n-butilamônio (3,32 mg, 0,01 mmol) em DMF (0,10 mL). A mistura foi agitada em ta por duas hora. Sólidos foram filtrados e rinsados com DMF (0,5 mL). Às soluções em DMF combinadas foram adicionados trietilamina (50,2 μL , 0,36 mmol), clorossulfonamida (27,7 mg, 0,24 mmol). A mistura foi agitada em ta por 30 min e, então, NaHCO_3 saturado (1,5 mL) e EtOAc (8mL) foram adicionados. Após separação, uma fase aquosa foi extraída com EtOAc (8 mL). As soluções orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. Ao resíduo foi adicionado TFA (1,80 mL), água (0,20 mL). Após agitação por 30 min, reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmols/g carregamento; 588 mg, 1,20 mmol), MeOH (3,00 mL). Após agitação por uma hora, resina foi filtrada e enxaguada com MeOH (10 mL). As soluções em metanol combinadas foram concentradas até secura. O resíduo foi dissolvido em DMSO (1,2 mL). Após filtração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar composto do título. LCMS (FA): 631,2 (M+H).

[00970] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir de

materiais de partida listados:

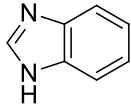
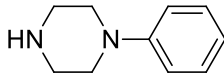
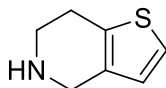
Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-188	LCMS (FA): m/z = 573,2 (M+H)
	I-176	LCMS (FA): m/z = 589,7 (M+H)
	I-124	LCMS (FA): m/z = 530,7 (M+H)
	I-182	LCMS (FA): m/z = 533,3 (M+H)
	I-201	LCMS (FA): m/z = 563,3 (M+H)
	I-156	LCMS (FA): m/z = 549,8 (M+H)
	I-191	LCMS (FA): m/z = 547,3 (M+H)
	I-131	LCMS (FA): m/z = 519,7 (M+H)

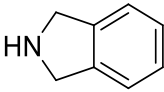
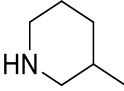
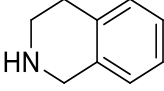
Exemplo 193 Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(Benzilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-222



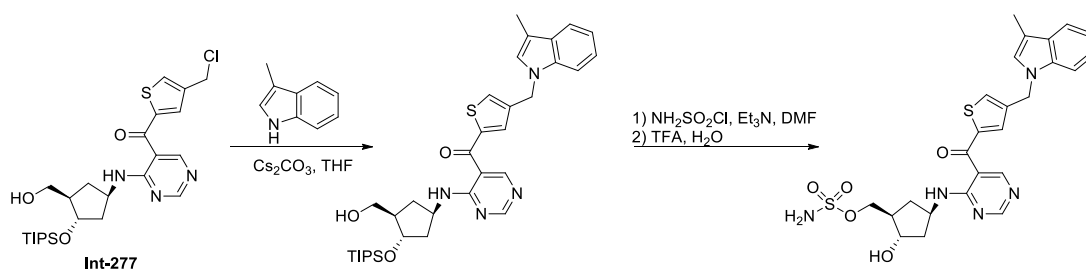
[00971] A um frasco de 3 dracma contendo benzilamina (12,8 mg, 0,12 mmol) foi adicionada trietilamina (66,9 uL, 0,48 mmol) e Int-287 (34,1 mg, 0,06 mmol) em DMF (1,0 mL). A mistura foi agitada vigorosamente em ta por duas hora. À mistura foi adicionada clorossulfonamida (27,7 mg, 0,24 mmol). Após agitação por 30 min, solução de NaHCO₃ saturado (1,25 mL) e EtOAc (6 mL) foram adicionados. Após separação, a fase aquosa foi extraída com EtOAc (8 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em um frasco de 20 mL. Ao resíduo foi adicionado TFA (1,80 mL), água (0,20 mL). Após agitação por uma hora, reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado MeOH (3,00 mL), PL-CO₃ MP-Resina (2,04 mmols/g carregamento; 588 mg, 1,20 mmol). Após agitação por 30 min, resina foi filtrada e enxaguada com MeOH (10 mL). As soluções de metanol combinadas foram concentradas para gerar um resíduo sólido. Ao resíduo foi adicionado DMSO (1,2 mL). Após filtração, a solução foi purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título. LCMS (FA): 518,3 (M+H).

[00972] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir de materiais de partida listados:

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-192	LCMS (FA): m/z = 529,3 (M+H)
	I-241	LCMS (FA): m/z = 573,3 (M+H)
	I-168	LCMS (FA): m/z = 550,1 (M+H)
	I-219	LCMS (FA): m/z = 480,3 (M+H)

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-187	LCMS (FA): $m/z = 530,1$ (M+H)
	I-225	LCMS (FA): $m/z = 510,3$ (M+H)
	I-167	LCMS (FA): $m/z = 544,3$ (M+H)
	I-204	LCMS (FA): $m/z = 493,9$ (M+H)

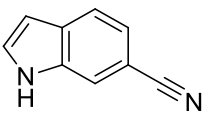
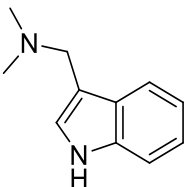
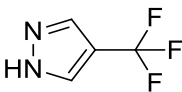
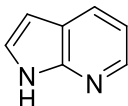
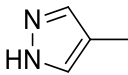
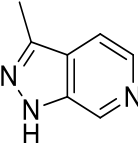
Exemplo 194: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila I-105



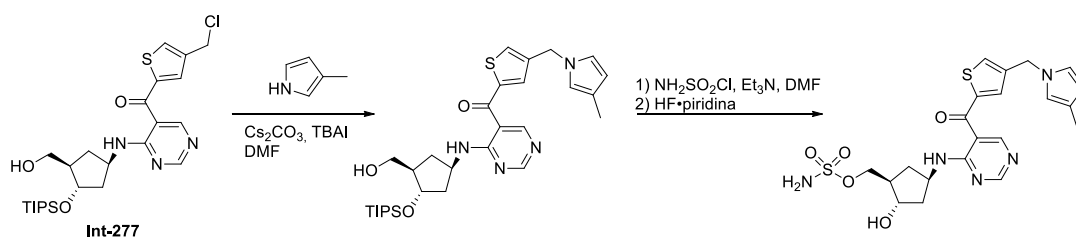
[00973] A um frasco de 2 dracma contendo 3-metilindol (12,5 mg, 0,10 mmol) foram adicionados Int-277 (25,0 mg, 0,05 mmol), DMF (1,00 mL), *tetra-N*-butilamônio brometo (1,54 mg, 4,77 μ mol) e Cs_2CO_3 (93,2 mg, 0,29 mmol). A mistura foi aquecida a 42°C por 3 h. Sólidos foram filtrados e rinsados com DMF (0,5 mL). Às soluções em DMF combinadas foram adicionadas trietilamina (0,04 mL, 0,29 mmol) e clorossulfonamida (22,0 mg, 0,19 mmol). A mistura foi agitada por 30 min, então extinta com solução de NaHCO_3 saturado (1,5 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (6 mL) duas vezes. As soluções orgânicas combinadas foram concentradas até secar em um frasco de 20 mL. Ao frasco foi adicionado TFA (1,80 mL, 23,4 mmols) e água (0,20 mL). Após agitação por 30 min, reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado MeOH (3,0 mL) e PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmols/g carregamento; 468 mg, 0,95 mmol). Após

agitação por 30 min, resina foi filtrada e enxaguada com MeOH (8 mL). As soluções em metanol combinadas foram concentradas. Ao resíduo foi adicionado DMSO (1,2 mL). Após filtração, a solução foi purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título. LCMS (FA): 542,3 (M+H).

[00974] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir de materiais de partida listados:

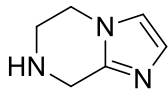
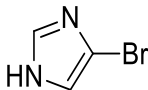
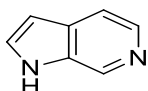
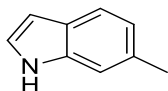
Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-169	LCMS (FA): m/z = 529,3 (M+H)
	I-221	LCMS (FA): m/z = 585,2 (M+H)
	I-130	LCMS (FA): m/z = 547,2 (M+H)
	I-92	LCMS (FA): m/z = 529,2 (M+H)
	I-74	LCMS (FA): m/z = 493,3 (M+H)
	I-160	LCMS (FA): m/z = 544,2 (M+H)

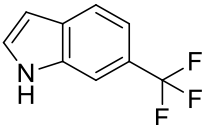
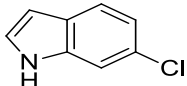
Exemplo 195: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-pirrol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila I-170



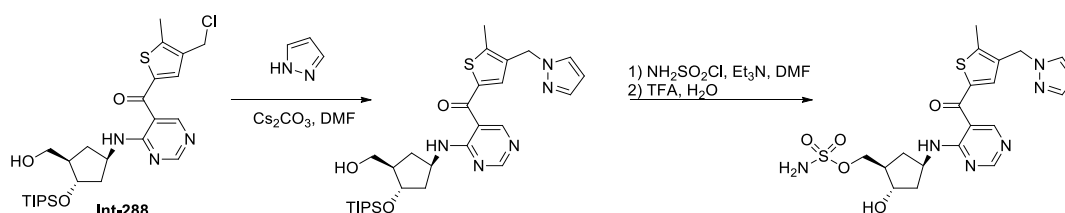
[00975] A um frasco de 2-dracma contendo 3-metilpirrol (13,0 mg,

0,16 mmol) foram adicionados Int-277 (41,9 mg, 0,08 mmol) DMF (1,00 mL), Cs₂CO₃ (156 mg, 0,48 mmol) e tetra-N-butilamônio iodeto (4,43 mg, 0,01 mmol) em DMF (0,1 mL). A mistura foi agitada em ta por uma hora então aquecida a 42°C por duas hora. Sólidos foram filtrados e rinsados com DMF (0,5 mL). Às soluções em DMF combinadas foram adicionadas trietilamina (66,9 uL, 0,48 mmol), clorossulfonamida (37,0 mg, 0,32 mmol). Após agitação por 30 min, NaHCO₃ saturado (1,5 mL) e EtOAc (8 mL) foram adicionados. Após separação, a fase aquosa foi extraída com EtOAc (8 mL). As soluções orgânicas combinadas foram concentradas até secura em um tubo de centrifuga de plástico. Ao resíduo no tubo foi adicionado THF (2,67 mL), piridina fluoridrato (0,14 mL, 1,60 mmol). Após agitação por uma hora, solução de NaHCO₃ saturado (2,0 mL) foi adicionada para extinguir excesso de fluoreto de hidrogênio. A mistura foi extraída com EtOAc (8 mL) duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram concentradas em um frasco de 20 mL. O resíduo foi dissolvido em DMSO (1,2 mL). Após filtração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título. LCMS (FA): 492,2 (M+H). [00976] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir de materiais de partida listados:

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-190	LCMS (FA): m/z = 534,3 (M+H)
	I-243	LCMS (FA): m/z = 557,1 (M+H)
	I-186	LCMS (FA): m/z = 529,2 (M+H)
	I-132	LCMS (FA): m/z = 542,2 (M+H)

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-184	LCMS (FA): $m/z = 596,1$ (M+H)
	I-125	LCMS (FA): $m/z = 562,1$ (M+H)

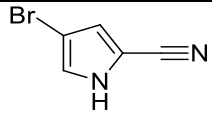
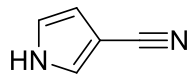
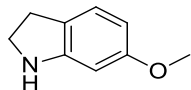
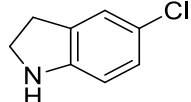
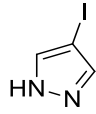
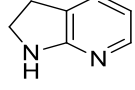
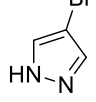
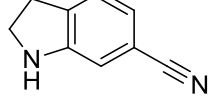
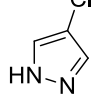
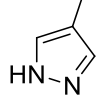
Exemplo 196: **Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[5-metil-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila I-109**



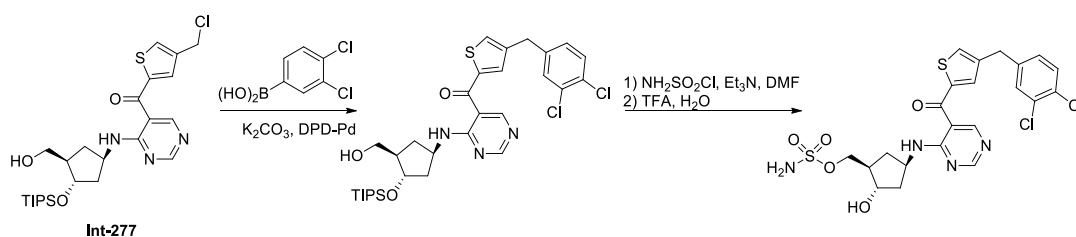
[00977] A uma solução contendo com 1H-pirazol (8,17 mg, 0,12 mmol) foi adicionado Cs₂CO₃ (156 mg, 0,48 mmol), Int-288 (43,0 mg, 0,08 mmol), DMF (1,00 mL) e uma solução de brometo de *tetra-N*-butilamônio (3,87 mg, 0,01 mmol) em DMF (0,20 mL). A mistura foi agitada vigorosamente em ta por duas hora. Sólidos foram filtrados e rinsados com DMF (1,0 mL). Às soluções em DMF combinadas foram adicionadas trietilamina (44,6 uL, 0,32 mmol), clorossulfonamida (37,0 mg, 0,32 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada em ta por 30 min então extinta com solução de NaHCO₃ saturado e EtOAc (5 mL). Em seguida as camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (6 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas. Ao sólido em um frasco de 20 mL foi adicionado TFA (1,80 mL) e água (0,20 mL). Após agitação por 30 min, a mistura de reação foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado MeOH (3,0 mL), PL-CO₃ MP-Resina (2,04 mmols/g carregamento; 0,78 g, 1,60 mmol). Após agitação em ta por 30 min, resina foi filtrada e enxaguada com MeOH (8 mL). The soluções em metanol combinadas foram concentradas. O sólido resultante foi dissolvido em DMSO (1,2 mL). Após filtração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar

o composto do título. LCMS (FA): 493,3 (M+H).

[00978] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir de materiais de partida listados:

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-148	LCMS (FA): m/z = 595,2 (M+H)
	I-194	LCMS (FA): m/z = 517,2 (M+H)
	I-126	LCMS (FA): m/z = 574,3 (M+H)
	I-159	LCMS (FA): m/z = 578,3 (M+H)
	I-37	LCMS (FA): m/z = 619,0 (M+H)
	I-171	LCMS (FA): m/z = 545,3 (M+H)
	I-39	LCMS (FA): m/z = 571,1 (M+H)
	I-128	LCMS (FA): m/z = 569,3 (M+H)
	I-55	LCMS (FA): m/z = 527,1 (M+H)
	I-78	LCMS (FA): m/z = 507,3 (M+H)

Exemplo 197: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-Diclorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila I-104

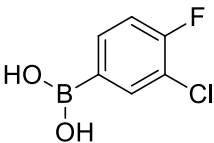
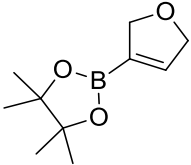
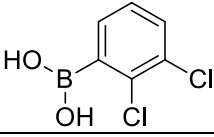
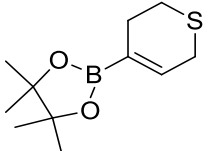
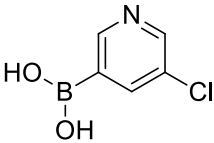
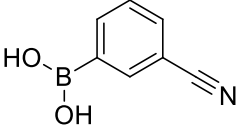
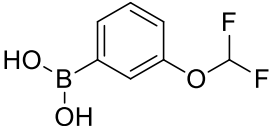
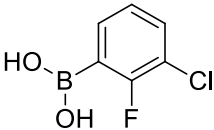


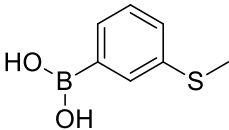
Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-Diclorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila.

[00979] A um frasco de microondas foi adicionado Int-277 (25,0 mg, 0,04 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborônico (16,8 mg, 0,09 mmol), SiliaCat DPP-Pd(0,26 mmol/g carregamento; 33,8 mg, 8,79 umol), K₂CO₃ (1,0 M em água, 0,13 mL, 0,13 mmol) e 1,4-dioxano (0,52 mL). A reação foi brevemente desgaseificada com N₂ então tampada e aquecida a 75-80°C com agitação por uma hora. À mistura foi adicionado solução de NaHCO₃ saturado (1,5 mL) e EtOAc (5 mL). Após separação, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas até secura. Ao resíduo sólido foi adicionado DMF (1,0 mL), trietilamina (17,8 mg, 0,18 mmol) e clorossulfonamida (20,3 mg, 0,18 mmol). Após agitação em ta por 30 min, solução de NaHCO₃ saturado (1,5 mL) foi adicionada lentamente, a mistura foi extraída com EtOAc duas vezes (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em um frasco de 20 mL. Ao resíduo foi adicionado TFA (1,80 mL), água (0,20 mL). Após agitação por 30 min, mistura de reação foi concentrada em vácuo. Ao sólido seco foi adicionado MeOH (3,0 mL) PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmols/g carregamento; 216 mg, 0,44 mmol). Em seguida agitada por 30 min, a resina foi filtrada e enxaguada com MeOH (5 mL). As soluções em metanol combinadas foram concentradas. O resíduo foi dissolvido em DMSO (1,2 mL). Após filtração, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (5,1 mg, 21%). LCMS (FA): 557,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H),

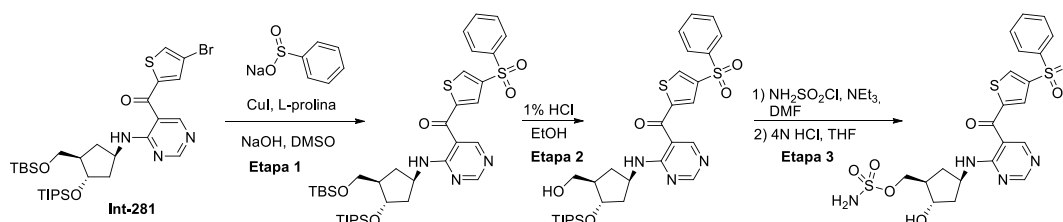
7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,15 (ddd, $J = 12,6, 7,5, 4,5$ Hz, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,35 (m, 1H).

[00980] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir de materiais de partida listados:

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-61	LCMS (FA): $m/z = 540,8$ (M+H)
	I-193	LCMS (FA): $m/z = 480,9$ (M+H)
	I-155	LCMS (FA): $m/z = 556,7$ (M+H)
	I-173	LCMS (FA): $m/z = 510,9$ (M+H)
	I-210	LCMS (FA): $m/z = 523,8$ (M+H)
	I-185	LCMS (FA): $m/z = 513,9$ (M+H)
	I-113	LCMS (FA): $m/z = 554,8$ (M+H)
	I-84	LCMS (FA): $m/z = 540,8$ (M+H)

Material de partida	no. de composto	Dados LCMS
	I-81	LCMS (FA): $m/z = 534,8$ (M+H)

Exemplo 198: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(fenilsulfonil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila I-200



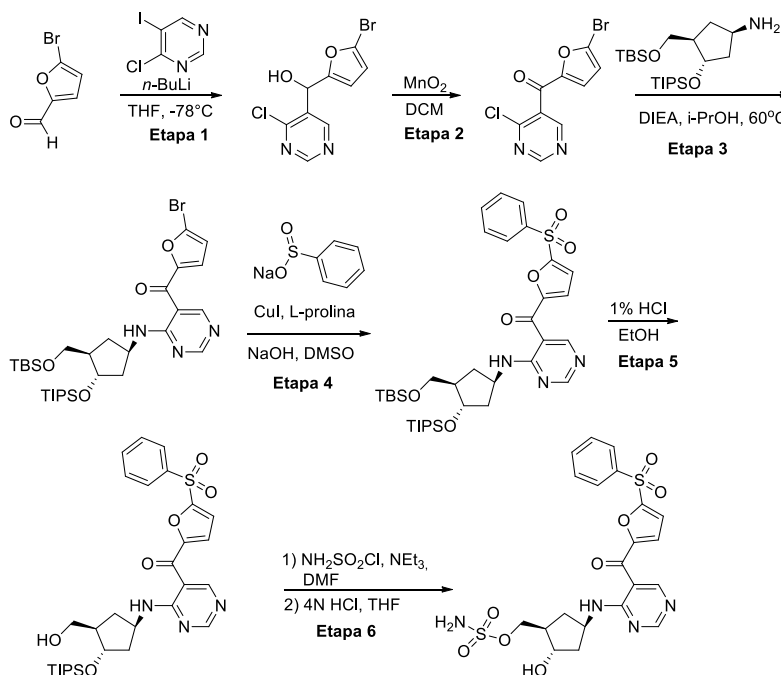
Etapa 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(fenilsulfonil)-2-tienil]metanona

[00981] Em um frasco de microondas foi adicionado (4-bromo-2-tienil)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (Int-281, 0,400 g, 0,598 mmol), benzenossulfonato de sódio (0,196 g, 1,20 mmol), iodeto de cobre (I) (17,1 mg, 0,0897 mmol), L-prolina (20,6 mg, 0,179 mmol) e hidróxido de sódio (7,18 mg, 0,179 mmol). Os sólidos misturados foram então dissolvidos em DMSO (3,0 mL, 42 mmols) purgados com argônio e aquecidos até 95°C no microondas por uma hora. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água, salmoura, secas usando Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel ISCO (24 g coluna, eluindo com 0-30-50-100% EtOAc/Hex. durante 25 mins) para gerar produto bruto contendo o mono álcool desprotegido. LCMS (FA): $m/z = 730,2$ (M+H)

Etapas 2 e 3: Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-[(5-{[4-(fenilsulfonil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila

[00982] Etapas 2 e 3 foram realizadas em um modo análogo ao Exemplo 135, etapas 6 e 7 para gerar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 3H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 4,89 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, $J = 9,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, $J = 12,7, 9,2$ Hz, 1H); LCMS: (FA) $M+1$ 539,2

Exemplo 199: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[5-(fenilsulfonil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila. I-239



Etapa 1: (5-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol

[00983] Uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (3,60 g, 14,80 mmols) em THF (40,0 mL) foi resfriada até -78°C , em cujo ponto 2,50 M de $n\text{-BuLi}$ em Hexano (7,0 mL, 17,50 mmols) foi adicionado sob gotejamento via seringa. Na conclusão da adição, uma solução de 5-bromo-2-furaldeído (2,0 g, 11,40 mmols) em THF (10,0 mL) foi em seguida adicionada sob gotejamento, via seringa e a reação foi agitada a -78°C por 10 min. A reação foi extinta via adição de uma solução de NaHCO_3 saturado (20 mL) e, então, deixada aquecer até ta e extraída

com EtOAc (3X). Camadas foram separadas e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (eluindo com 0-50% EtOAc/Hex. durante 25 mins) para gerar 2,5 g (75%) de produto. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,38 (s, 1H).

Etapla 2: (5-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona

[00984] A uma solução de (5-bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol (2,50 g, 8,64 mmols) em DCM (30,0 mL) foi adicionado MnO₂ (7,52 g, 86,4 mmols). A mistura foi, então, agitada em ta durante a noite. A reação foi, então, filtrada por uma almofada de Celite e a torta do filtro foi enxaguada vigorosamente com EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo para gerar 2,3 g (93%) de produto.

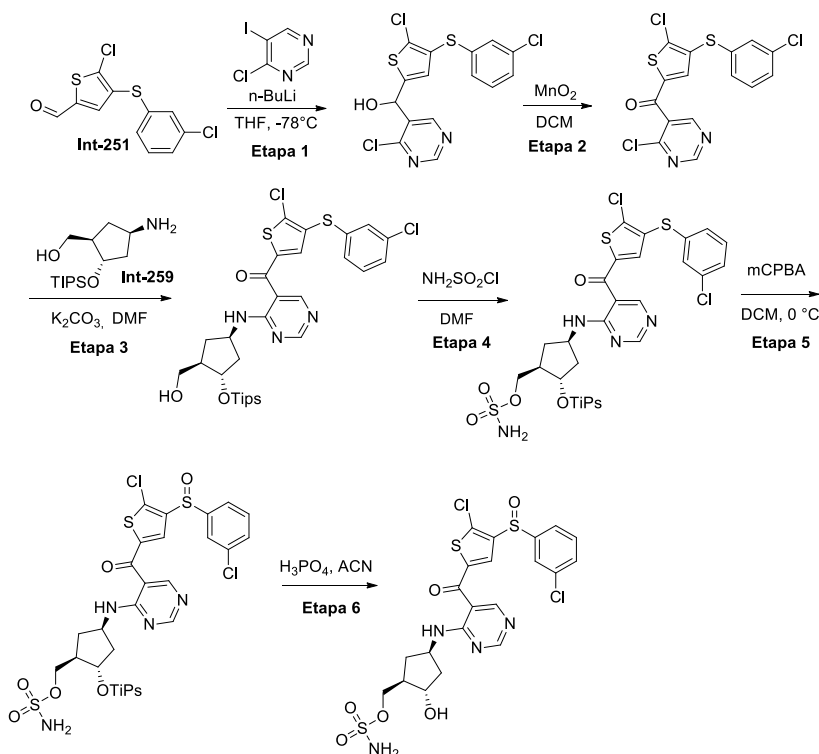
Etapla 3: (5-Bromofuran-2-il)(4-(((1R,3R,4S)-3-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)metanona

[00985] A uma solução de (5-bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (2,3 g, 8,0 mmols) e (1R,3R,4S)-3-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentanamina (4,5 g, 11,2 mmols) em isopropil álcool (30 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (3,48 mL, 20,0 mmols) e a reação foi aquecida a 60°C por uma hora. A reação foi resfriada até ta e concentrada até seca. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (eluindo com 0-30% EtOAc/Hex. durante 25 mins) para gerar 3,2 g (61%) de produto. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,08 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapas 4, 5 e 6: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidróxi-4-({5-[5-(fenilsulfonil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila

[00986] Etapas 4, 5 e 6 foram realizadas em um modo análogo ao Exemplo 198, etapas 1, 2 e 3 para gerar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,8, 9,1 Hz, 1H); LCMS: (FA) M+1 523,2

Exemplo 200: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila I-94



Etapas 1-4: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Cloro-4-(3-clorofenil)sulfinil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-

hidróxi-ciclopentil]metila

[00987] Etapas 1, 2, 3 e 4 foram realizadas em um modo análogo ao Exemplo 198, etapas 1, 2, 3 e 4 começando a partir de Int-251 para gerar o composto do título. Etapa 5 foi realizada como descrito abaixo.

Etapa 5: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Cloro-4-(3-clorofenil)sulfinil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila

[00988] Uma solução de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(3-clorofenil)sulfanil-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metila (268,0 mg, 0,3662 mmol) em DCM (46,946 mL, 732,39 mmols) sob argônio foi resfriada a 0°C por banho de gelo-água. Em geral ácido m-cloroperbenzoico (157,2 mg, 0,701 mmol) foi adicionado em 15-20 mg (~0,2 equiv.) porções durante 3 h até a reação ser quase completa por LCMS e TLC. A reação foi diluída com DCM e NaHCO₃ saturado foi adicionado. A reação foi extraída 3 vezes com DCM. As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 100% EtOAc em Hexano) para gerar 136 mg (50%) do composto do título como um óleo laranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 – 8,64 (m, 2H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 2H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H), 1,09 – 0,96 (m, 18H); LCMS (AA): m/z = 747,2/749,2 (M+H).

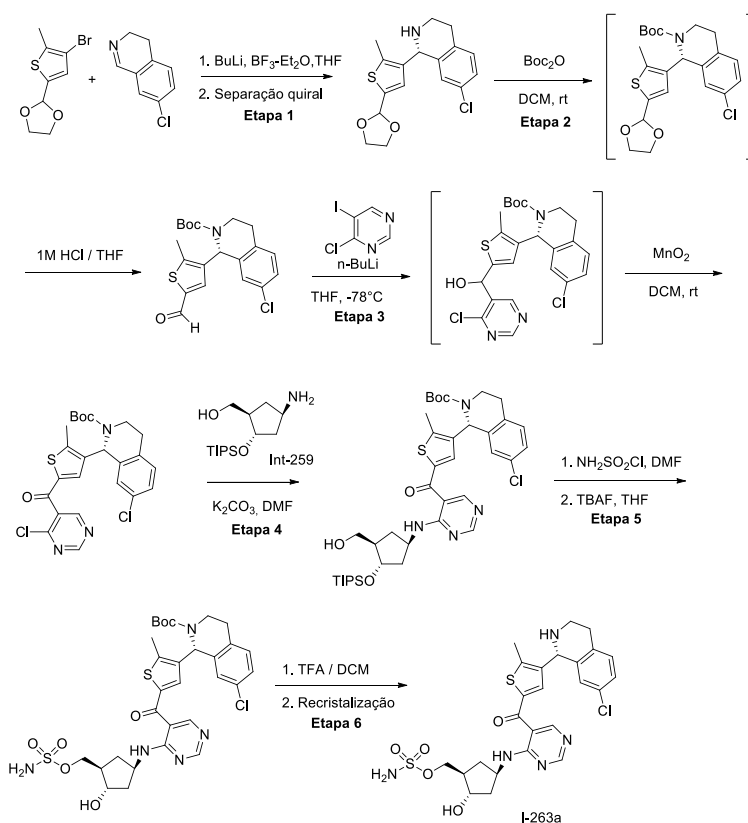
Etapa 6: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila

[00989] Etapa 6 foi realizada em um modo análogo ao Exemplo 133, etapa 8 para gerar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (s, 2H), 8,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H); LCMS: (AA) $M+1$ 591,1/593,1

[00990] Os compostos listados na tabela abaixo foram preparados em um modo semelhante ao descrito acima iniciando a partir de materiais de partida listados:

Material de partida	no. de composto
Int-253	I-122
Int-254	I-28
Int-255	I-69
Int-256	I-68

Exemplo 201: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-263a Forma 1



Etapas 1: (1S)-7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina e (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina

[00991] A uma solução de 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (90,3 g, 362 mmols) em THF (500 mL) foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de n-BuLi (193 mL, 483 mmols) a -78°C sob uma atmosfera de N₂ e a mistura foi deixada agitar a -78°C por 20 min. Outro recipiente de reação foi carregado com 7-cloro-3,4-di-hidroisoquinolina (40 g, 242 mmols) e os conteúdos foram dissolvidos em THF (1,3L). A esta solução foi adicionado sob gotejamento BF₃-Et₂O (32,8 mL, 265,7 mmols) a -30°C e a solução foi deixada agitar por 10 min. A esta mistura foi adicionado sob gotejamento a mistura previamente litiada via cânula e a mistura resultante foi deixada agitar a -30°C por 30 min. Então a mistura de reação foi deixada aquecer até 0°C e agitada por uma hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (500 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O procedimento acima foi realizado na mesma escala duas vezes adicionais. Os resíduos de todos os três procedimentos foram então combinados e purificados por cromatografia em sílica-gel, eluindo com um gradiente 85/15 a 0/100 pentano/EtOAc para fornecer um sólido amarelo. O sólido resultante foi lavado com pentano para fornecer a mistura racêmica (110 g, 45%) como um sólido amarelo. A mistura racêmica foi separada nos dois enantiômeros componentes individuais por cromatografia quiral (SFC: CHIRALPAK AD 50x300mm com 35/65 0,1% NH₄OH em MeOH/CO₂, 200 mL/min, 10 MPa) para obter 51,5 g (99,7% ee) de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina como primeiro eluato (tempo de retenção 3,7 min, LCMS: (AA) M+1 336,0) e 50,0g (99,7% ee) de (1S)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-

tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina como segundo eluato (tempo de retenção 4,8 min, LCMS: (AA) M+1 336,0).

Etapla 2: (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila

[00992] A uma solução de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-hidroisoquinolina (48 g, 142 mmols) em DCM (700 mL) foi adicionado Boc₂O (34 g, 156 mmols). A reação foi deixada agitar por 3 h em ta. A mistura de reação foi filtrada e concentrada em vácuo. Opcionalmente, (R)-1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metiltiofen-3-il)-7-cloro-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila pode ser isolado neste estágio. O resíduo foi dissolvido em THF (720 mL) e 1,0 M de HCl em H₂O (360 mL, 360 mmols) foi adicionado à solução. A reação foi deixada agitar por uma hora em ta. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado (600 mL) e concentrada em vácuo para remover THF. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (600 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O sólido bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (330 g coluna, eluindo com gradiente 95/5 a 85/15 pentano/EtOAc) para fornecer 54 g (81%) do composto do título como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 9,64 (s, 1 H) 7,06 - 7,24 (m, 3 H) 6,94 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 4,05 – 4,20 (m, 1 H) 3,07 - 3,13 (m, 1 H) 2,90 - 3,04 (m, 1 H) 2,70 – 2,78 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 1,50 (s, 9 H). O solvente pode alternativamente compreender qualquer um ou mais de diclorometano, THF, MeTHF e terc-butil metiléter. O solvente ou sistema de solventes para a reação com Boc₂O pode ser o mesmo que ou diferente do solvente ou sistema de solventes para a reação com HCl.

Etapla 3: (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila

[00993] Uma solução de 4-cloro-5-iodopirimidina (27,85 g, 116 mmols) em THF (280 mL) foi resfriada até -78°C com um banho de gelo seco/MeOH. À solução foi adicionado sob gotejamento 2,50 M de n-BuLi em Hexano (93 mL, 233 mmols) e a mistura foi deixada agitar por 15 min a -78°C. À mistura foi adicionada sob gotejamento uma solução de terc-butil (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (27 g, 68,5 mmols) em THF (90 mL) a -75°C e a mistura resultante foi deixada agitar por 10 min a -40°C seguido por agitação por 30 min a 26°C. A reação foi extinta por adição de NH₄Cl aquoso saturado (560 mL) e extraída com EtOAc (600 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer 90 g de um óleo marrom que foi usado sem outra purificação. Esta etapa pode ainda ser feita usando uma troca de magnésio-halogênio (como complexo isopropilmagnésio cloreto lítio cloreto). Solvente para esta transformação pode alternativamente compreender MeTHF. Esta reação também pode ser realizada a 0°C até temperatura ambiente. A mistura bruta foi dividida em três porções (30g, 59 mmols cada) e cada porção foi dissolvida em DCM (500 mL). Óxido de manganês (IV) (86,7 g, 1 mol) foi adicionado a cada solução e as reações foram deixadas agitar a 30°C por 4 h, em cujo ponto foram combinadas e filtradas por uma almofada de Celite. A torta do filtro foi enxaguada com DCM/MeOH (100/1, 500 mL x 3). O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com gradiente 90/10 a 85/15 pentano/EtOAc para fornecer 40 g (58% em 2 etapas) do composto do título como um sólido amarelo claro. A oxidação de terc-butil (1R)-7-cloro-1-(5-((4-cloropirimidin-5-il)(hidróxi)metil)-2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato pode também ser feita usando condição de reações TEMPO/NaClO. LCMS: (AA) M+Na 522,6.

Etapla 4: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila

[00994] A uma solução de (1R)-7-cloro-1-[5-(4-cloropirimidina-5-carbonil)-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila (25,0 g, 49,6 mmols) em DMF (50,0 mL, 646 mmols) foi adicionado Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-amino-2-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]metanol (Int-259, 18,5 g, 64,3 mmols) seguido por K₂CO₃ (17,2 g, 124 mmols) em ta e a reação foi deixada agitar por 5 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para remover DMF. Ao resíduo foi adicionado 400 mL de água e a mistura foi extraída com EtOAc (400 mL x4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com gradiente 80/20 a 50/50 hexano/EtOAc. O subproduto contendo frações foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel várias vezes. As frações de produto puro foram combinadas e concentradas em vácuo para fornecer 32,6 g (84%) do composto do título como sólido amorfo amarelo claro. Esta reação também pode ser realizada com bases como uma ou mais de TEA, DIEA, NMM e Piridina. Outros solventes podem ainda ser usados para esta transformação como DMF, THF, DCM, tolueno, etil acetato, ACN, DME, NMP, dioxano e DMSO. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,55 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,21 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,06 (br s, 1 H) 6,33 (s, 1 H) 4,61 - 4,74 (m, 2 H) 4,18 - 4,24 (m, 1 H) 3,95 - 4,03 (m, 1 H) 3,33 - 3,43 (m, 2 H) 3,09 - 3,20 (m, 1 H) 2,78 - 2,86 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,27 (dt, J=12,92, 8,09 Hz, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 2 H) 1,68 - 1,79 (m, 1 H) 1,41 (s, 9 H) 1,19 - 1,26 (m, 1 H) 0,99 - 1,05 (m, 21 H). LCMS: (AA) M+1 755,3.

Etapla 5: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(sulfamoiloxi

metil)ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila

[00995] A uma solução de (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-tri-isopropilsililóxi-ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila (32,5 g, 41,7 mmols) em DMF (100 mL, 1,29 mol) foi adicionado cloreto de sulfamoíla (10,1 g, 84,5 mmols) a 0°C com banho de gelo/água e a reação foi deixada agitar por 5 min em ta. A reação foi resfriada até 0°C com banho de gelo/água e extinta por adição de NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (x 4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (200 mL) e TBAF-hidrato (17,0 g, 63,7 mmols) foi adicionado à solução em ta. A reação foi, então, aquecida até 40°C e deixada agitar por duas hora. A reação foi extinta por adição de água (500mL) e extraída com EtOAc (x4). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi parcialmente purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com um gradiente 100/0 a 95/5 EtOAc/MeOH. As frações de mistura foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com um 99/1 EtOAc/MeOH. As frações puras foram combinadas e concentradas em vácuo para fornecer 30,0 g (88%) do composto desejado como sólido amorfo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,17 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,43 (s, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,07 (br s, 1 H) 6,33 (s, 1 H) 4,87 (br d, J=4,52 Hz, 1 H) 4,60 - 4,72 (m, 1 H) 3,88 - 4,11 (m, 4 H) 3,09 - 3,21 (m, 1 H) 2,77 - 2,86 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,22 - 2,32 (m, 1 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H) 1,87 - 1,96 (m, 1 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 1,41 (s, 9 H) 1,22 - 1,30 (m, 1 H). LCMS: (AA) M+1 678,2.

Etapa 6: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-263a Forma 1

[00996] Um frasco de fundo redondo de 2 L foi carregado com (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidina-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butila (47,4 g, 58,0 mmols) e o conteúdo foi dissolvido em DCM (50,0 mL). A mistura foi resfriada a 0°C com banho de gelo/água e, então, TFA (50,0 mL, 661 mmols) foi adicionado a um frasco de reação. A reação foi deixada agitar por 1h em ta. A reação foi diluída com DCM e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi azeotropado duas vezes com DCM. O resíduo resultante foi basificado por adição de NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc (x4). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo bruto foi parcialmente purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com 3% NH₄OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de eluente na coluna e, então, a solução foi dividida em quatro porções. Cada porção foi purificada por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com 3% NH₄OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN. Frações contendo produto desejado foram combinadas e concentradas em vácuo. Ao resíduo gomoso foi adicionado 200 mL de MeOH seguido por lenta adição de 1,4L de CH₃CN e a solução resultante foi deixada agitar lentamente em ta por 3 dias. A suspensão resultante foi filtrada por um funil de vidro sinterizado e a torta do filtro foi enxaguada com CH₃CN e, então, seca em vácuo a 40°C por 5 dias para fornecer 26,5 g do composto do título. O líquido mãe foi concentrado em vácuo e o resíduo foi

novamente purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com solução misturada 3% NH_4OH : 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN. As frações puras foram combinadas e concentradas em vácuo. Ao resíduo foi adicionado 20 mL de MeOH seguido por adição de 500 mL de CH_3CN e a mistura resultante foi decantada durante a noite em ta com lenta agitação. Após filtração da suspensão resultante, a torta do filtro foi seca em um forno de secagem a 40°C por 5 dias para fornecer mais 6,3g do composto do título (total 32,8 g) as I-263a Forma 1. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,16 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 6,69 - 6,71 (m, 1 H) 5,22 (s, 1 H) 4,70 - 4,82 (m, 1 H) 4,11 - 4,23 (m, 3 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 2,43 - 2,53 (m, 1 H) 2,20 - 2,29 (m, 1 H) 2,08 - 2,16 (m, 1 H) 1,87 (dt, $J=14,87$, 6,87 Hz, 1 H) 1,40 (dt, $J=13,05$, 9,16 Hz, 1 H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ 185,40, 160,24, 159,23, 157,75, 146,62, 142,44, 140,41, 138,04, 136,53, 134,47, 131,00, 129,92, 126,11, 126,08, 111,79, 71,29, 70,46, 54,59, 48,74, 45,88, 42,10, 40,58, 33,95, 28,42, 13,82. LCMS: (AA) M-1 576,4. Análise Elementar. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}_2$: C, 51,94; H, 4,88; N, 12,11. Encontrado: C, 51,91; H, 4,81; N, 12,15.

[00997] Dados XRPD são mostrados na Figura 2. Padrões de XRPD foram coletados usando um difratômetro de raios-X Bruker AXS D8 Advance equipado com detector LynxEye e radiação cobre K-alfa ($\text{Cu K}\alpha$) a 40 kV e 40 mA. Uma amostra em pó foi suavemente aplainada no centro do suporte de amostra criando uma superfície lise para medição da difração. Um suporte de amostra de 50 mm de diâmetro de polimetilmetacrilato foi usado. A amostra foi analisada como uma varredura contínua de $2,9^\circ$ a $29,6^\circ$ 2θ usando ângulos acoplados bloqueados $2\theta/\theta$ com tamanho de etapa de $0,025^\circ$ 2θ e tempo de coleta dos dados de 0,4 segundos per etapa. Toda a análise

de dados foi realizada usando software DIFFRAC.EVA (versão 2.1) (Bruker AXS).

[00998] Os instrumentos usado para analisar amostras de DSC e TGA foram da TA Instruments, DSC modelo Q200 ou Q2000 e TGA modelo Q500 ou Q5000.

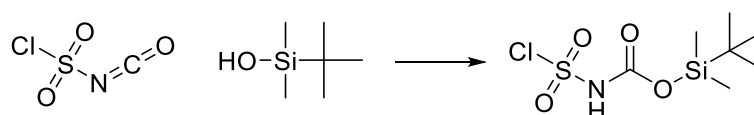
[00999] Para DSC a amostra (1 a 2 mg) foi vedada em um cadinho de alumínio com tampa orifício. A amostra foi aquecida de 25°C a 350°C em uma taxa de rampa de 10°C/min, enquanto a purga de nitrogênio na amostra foi mantida constante a 50 mL/min. Os dados foram coletados usando software Thermal Advantage for Q Series (versão 5.3.5) e análise de dados foi realizada usando Universal Analysis 2000 (TA Instruments).

[001000] Para TGA, a amostra (5 a 10 mg) em um cadinho aberto de platina foi aquecida de 25°C a 350°C em uma taxa de rampa de 10°C/min com uma purga de nitrogênio na amostra de 60 mL/min. Os dados foram coletados usando software Thermal Advantage for Q Series (versão 5.3.5) e análise de dados foi realizada usando Universal Analysis 2000 (TA Instruments).

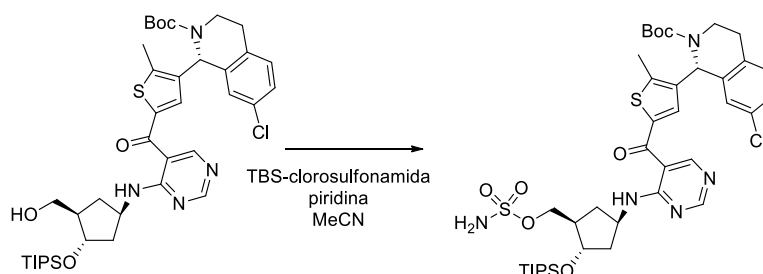
[001001] Espectros de Raman foram determinados usando um microscópio DXR Raman (Thermo Scientific) equipado com um laser 780 nm. Uma pequena quantidade de amostra dispersa em suporte de amostra de cadinho de alumínio foi observada sob microscópio Olympus em ampliações de objetiva de 10×. Os espectros foram coletados usando uma abertura pequena de 50 µm na faixa do número de onda de 3500 a 50 cm⁻¹. A análise do espectro foi realizada usando software OMNIC 8, versão 8.3.103 (Thermo Scientific).

[001002] Dados de DSC são mostrados na Figura 4; TGA é mostrado na Figura 5; e dados de Raman são mostrados nas FIGS. 6-7.

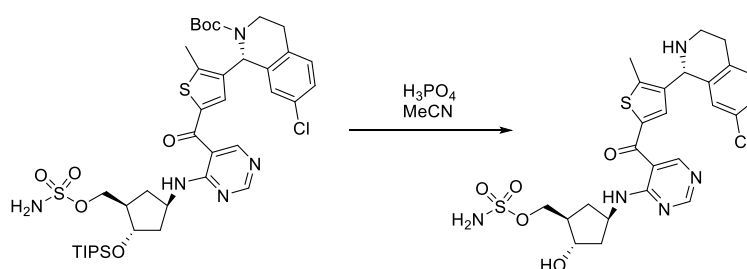
[001003] O seguinte é uma alternativa às **etapas 5 e 6**.



A uma solução de isocianato de clorosulfonila (6,67 g, 47,1 mmols) em acetonitrila (47,1 mL, 901,8 mmols) a 0° C adiciona-se TBS-silanol (6,50 g, 49 mmols) enquanto mantendo uma temperatura abaixo de 10° C. agitar a mistura a 0-10° C por 30 min; reagente está pronto para uso como uma solução 1M em acetonitrila. O reagente (TBS-clorossulfonamida) é estável em solução por 24 horas.



Solventes secos e reagentes foram usados e a reação foi conduzida sob atmosfera de nitrogênio. Adiciona-se piridina (3,85 g, 48,7 mmols) A uma solução de (*R*)-7-cloro-1-(5-(4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino)pirimidina-5-carbonil)-2-metiltiofen-3-il)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butila (11,2 g, 15,7 mmols) em NMP (22,4 mL, 233 mmols) a 10° C. Adiciona-se TBS-clorossulfonamida (47,1 mL, 47,1 mmols) enquanto mantendo uma temp. abaixo de 15° C. Monitorar reação para conclusão via HPLC; a reação atinge a conclusão dentro de 15 min. Extinguir com bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) e água (50 mL), extrair com acetato de etila (50 mL). Separar camada orgânica, lavar com salmoura (50 mL) e solvente muda para acetonitrila (30 mL) via destilação. Proceder com desproteção.



[001004] Resfriar o bruto (*R*)-7-cloro-1-(2-metil-5-(4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((sulfamoióxi)metil)-4-((tri-isopropilsilil)óxi)ciclopentil)amino)pirimidina-5-carbonil)tiofen-3-il)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butila (13,1 g, 15,7 mmols) mistura até 10°C. Adiciona-se ácido fosfórico (33,6 mL, 610 mmols) à mistura de reação enquanto mantendo a temperatura abaixo de 15°C. A mistura é aquecida até temperatura ambiente. Monitorar a reação para conclusão por HPLC. Reação atinge conversão completo em ~6 h. Adiciona-se água (50 mL) e THF (200 mL) à mistura de reação. Adiciona-se carbonato de sódio aquoso a 15% (150 mL) para ajustar o de pH a 6-7.°Corre vigorosa desgaseificação durante a adição– adiciona-se em uma taxa apropriada para controlar a desgaseificação e formação de espuma. Separar as fases orgânica e aquosa. Lavar a fase orgânica com salmoura (50 mL).). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi parcialmente purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com a 35% 3% NH₄OH, 5% MeOH, 42% DCM, 50% MeCN:50% MeCN, 50% DCM a 50% 3% NH₄OH, 5% MeOH, 42% DCM, 50% MeCN:50% MeCN, 50% DCM sobre um gradiente. As frações puras foram combinadas e concentradas em vácuo. O bruto de sulfamato de ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-((5-(4-((*R*)-7-cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxíciclopentil)metila é dissolvido em solução pré-misturada 7:1 acetonitrila:metanol (90 mL). A mistura é semeada com sulfamato de ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-((5-(4-((*R*)-7-cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxíciclopentil)metila Forma 1 (45 mg, 0,078 mmol). A mistura é agitada por 16h conforme uma suspensão se desenvolve. Filtrar a suspensão e lavar a torta de úmida duas vezes com MeCN (20 mL, 2X). Secar até peso constante sob vácuo a 35°C para fornecer 4,9 g (54%) do composto desejado

como sólido cristalino amarelo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,16 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 6,69 - 6,71 (m, 1 H) 5,22 (s, 1 H) 4,70 - 4,82 (m, 1 H) 4,11 - 4,23 (m, 3 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 2,43 - 2,53 (m, 1 H) 2,20 - 2,29 (m, 1 H) 2,08 - 2,16 (m, 1 H) 1,87 (dt, J=14,87, 6,87 Hz, 1 H) 1,40 (dt, J=13,05, 9,16 Hz, 1 H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 185,40, 160,24, 159,23, 157,75, 146,62, 142,44, 140,41, 138,04, 136,53, 134,47, 131,00, 129,92, 126,11, 126,08, 111,79, 71,29, 70,46, 54,59, 48,74, 45,88, 42,10, 40,58, 33,95, 28,42, 13,82.

Exemplo 201B: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-263a Forma 3

[001005] A uma solução 50 mm de tampão citrato (15 mL, pH = 4,5) foi adicionado sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxíciclopentil)metila anidro (150 mg, 0,259 mmol) em temperatura ambiente. A suspensão é misturada por 5 dias (agitando ou barra de agitação). Filtrar a suspensão e lavar a torta úmida duas vezes com água (0,3 mL, 2X). Secar até peso constante sob vácuo a 30°C para fornecer 51 mg (34%) do composto desejado como cristal amarelo claro sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxíciclopentil)metila hidrato Forma 3.

Exemplo 202: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila I-257b Forma 1

[001006] Sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[5-{[4-(7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila (do Exemplo 132, 2,5 g, 4,30 mmols) foi

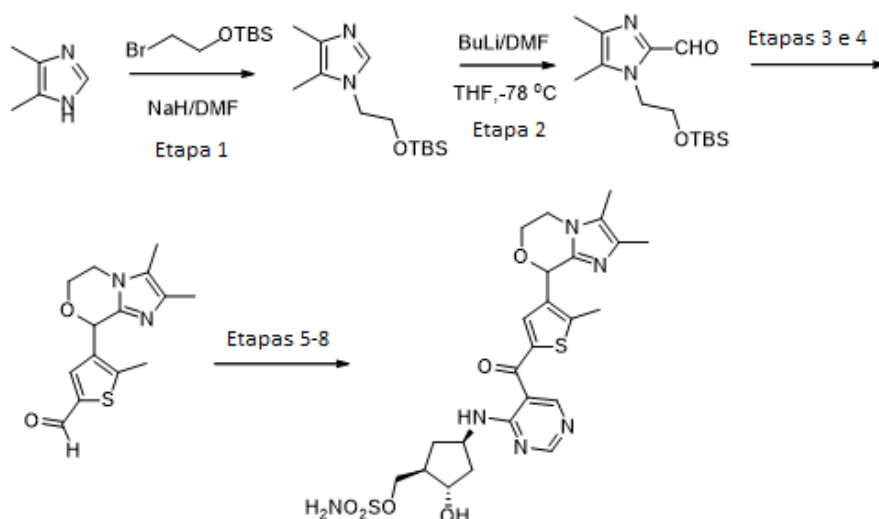
dissolvido em solução misturada de MeOH (90 mL) e DCM (10 mL). A solução foi filtrada por um filtro de seringa e a mistura foi decantada por 4 dias. O líquido mãe foi, então, removido por pipeta e o sólido resultante foi rinsado com uma pequena quantidade de MeOH e, então, seca em vácuo. O sólido foi transferido a um pequeno frasco transferido a um pequeno frasco e ainda seco em vácuo a 45°C por 10 dias para gerar 1,56g do composto do título como um sólido cristalino (agulhas) (I-257b Forma 1). Dados de XRPD são mostrados na Figura 1. Dados DSC para I-257b Forma 1 são mostrados na Figura 8; TGA é mostrado na Figura 9; e dados de Raman são mostrados nas FIGS. 10-11. Procedimentos para coleta de padrão XRPD, DSC, TGA e espectroscopia de Raman foram como descritos acima no Exemplo 201. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,19 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,88 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 4,69 (sxt, J=8,08 Hz, 1 H) 4,05 - 4,17 (m, 2 H) 3,91 - 4,01 (m, 2 H) 3,78 - 3,88 (m, 1 H) 2,95 - 3,09 (m, 1 H) 2,77 (br d, J=16,69 Hz, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,26 - 2,37 (m, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H) 1,70 - 1,80 (m, 1 H) 1,27 (dt, J=12,67, 9,29 Hz, 1 H). LCMS: (FA) M+1 579,1.

Exemplo 203: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{[5-{{4-[(1R)-3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila I-256b Forma 1

[001007] A uma solução de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{{[5-{{4-[(1R)-3,4-Di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila (86% de, 987 mg, do Exemplo 131) em CH₂Cl₂ (40,0 mL) foi lentamente adicionado hexanos (25,0 mL) para gerar uma suspensão branca. À suspensão foi adicionado CH₂Cl₂ sob gotejamento até a suspensão uma vez novamente se tornar uma solução limpa (10,0 mL). Após agitação por 19 horas em temperatura ambiente, o sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com

pequena quantidade de CH_2Cl_2 e Et_2O e seco em vácuo a 45°C para gerar 799 mg de 7um sólido amarelo claro como I-256b Forma 1. Dados XRPD são mostrados na Figura 3. Dados de DSC são mostrados na Figura 12 e TGA é mostrada na Figura 13. Procedimentos para coleta de padrão XRPD, DSC e TGA foram como descrito acima no Exemplo 201. A pureza diastereoisoméricas de I-256b foi determinada como sendo 92,7% de por HPLC (70/30/0,1 hexano/EtOH/DEA; 1,0 mL/min por 60 min; usando uma coluna CHIRALPAK IC (4,6 × 250 mm)): 23,3 min (diastereoisômeros secundário) e 32,1 min (diastereoisômeros principal, I-256b).

Exemplo 204: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-2,3-dimetil-6,8-di-hidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil)metila e sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-dimetil-6,8-di-hidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil)metila I-356



Etapa 1: 1-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-4,5-dimetil-1H-imidazol [001008] Uma solução de cloridrato de 4,5-dimetil-1H-imidazol (2,94 g, 22,2 mmols) estava em N,N-dimetilformamida (30,0 mL, 387 mmols) foi resfriada a 0°C . Hidreto de sódio (3,55 g, 88,7 mmols) foi lentamente adicionado e a solução foi agitada por 30 mins a 0°C . Iodeto de potássio

(4,417 g, 26,61 mmols) e (2-bromoetóxi)-terc-butildimetilsilano (6,365 g, 26,61 mmols) foram adicionados e a mistura foi deixada aquecer até temperatura ambiente com agitação durante 30 minutos. A reação foi extinta com metanol (3 mL) e diluída com água (150 mL). A mistura aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 70 mL). As porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 15% MeOH em EtOAc) para fornecer 4,34g (77%) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,33 - 7,39 (m, 1 H) 3,87 - 3,93 (t, 2 H) 3,73 - 3,84 (t, 2 H) 2,13 - 2,18 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 0,85 (s, 9 H) -0,04 (s, 6 H).

Etapas 2: 1-(2-((terc-butildimetilsilil)óxi)etil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carbaldeído

[001009] Uma solução de 1-(2-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)etil)-4,5-dimetil-1H-imidazol (2,36 g, 9,28 mmols) em hidrofurano (100,0 mL) foi resfriada até -78°C. 2,50 M n-butillítio em Hexano (5,56 mL, 13,9 mmols) foi adicionado sob gotejamento, seguido por sob gotejamento adição de N,N-dimetilformamida (2,03 g, 27,8 mmols) e a mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente com agitação durante 30 minutos. A reação foi extinta com ácido acético (1,11 g, 18,5 mmols) como uma solução em THF (1ml). A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi purificado cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 60% EtOAc/hexanos) para fornecer 2,43 g (93%) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,56 - 9,70 (m, 1 H) 4,37 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 3,88 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 2,25 (s, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 0,79 (s, 10 H) -0,13 (s, 6 H).

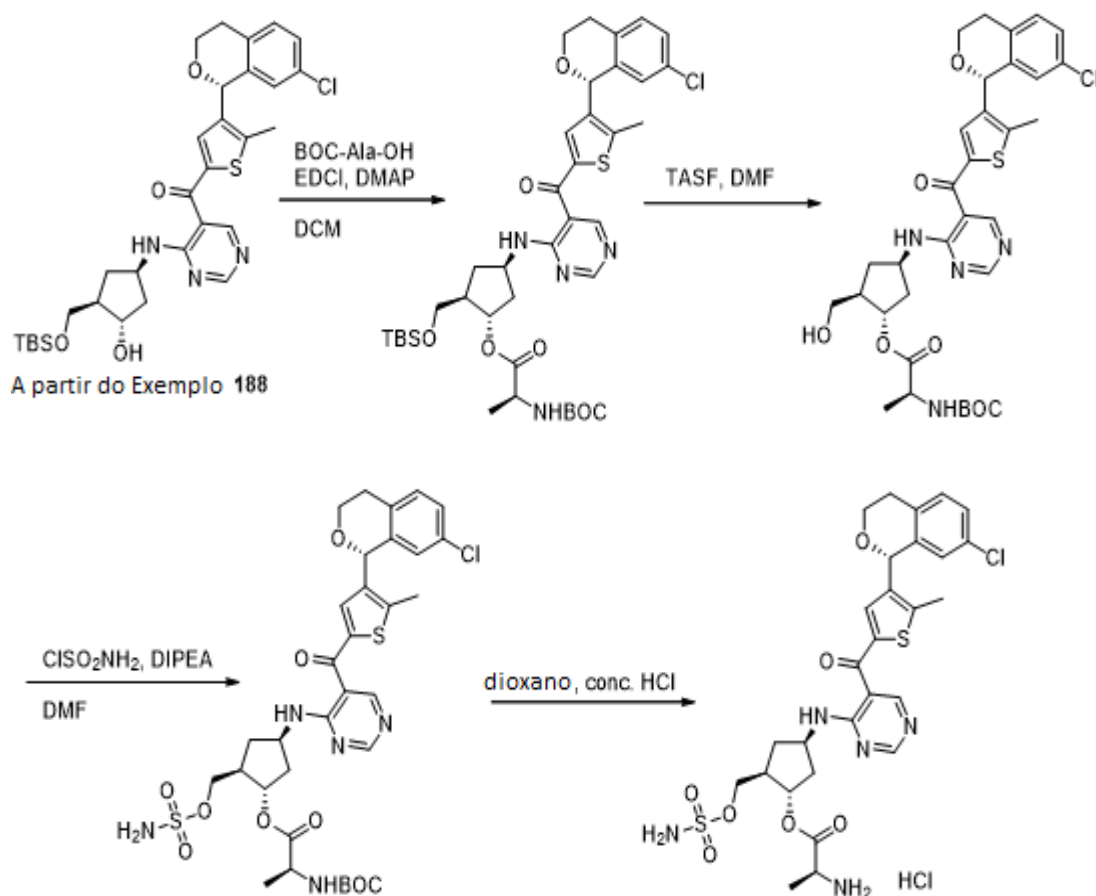
Etapas 3 e 4: 4-(2,3-dimetil-6,8-di-hidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído

[001010] Etapas 3 e 4 foram realizadas em um modo análogo ao **Exemplo 96**, etapas 1 e 2.

Etapas 5-8: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-2,3-dimetil-6,8-di-hidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil)metila e sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-dimetil-6,8-di-hidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil)metila

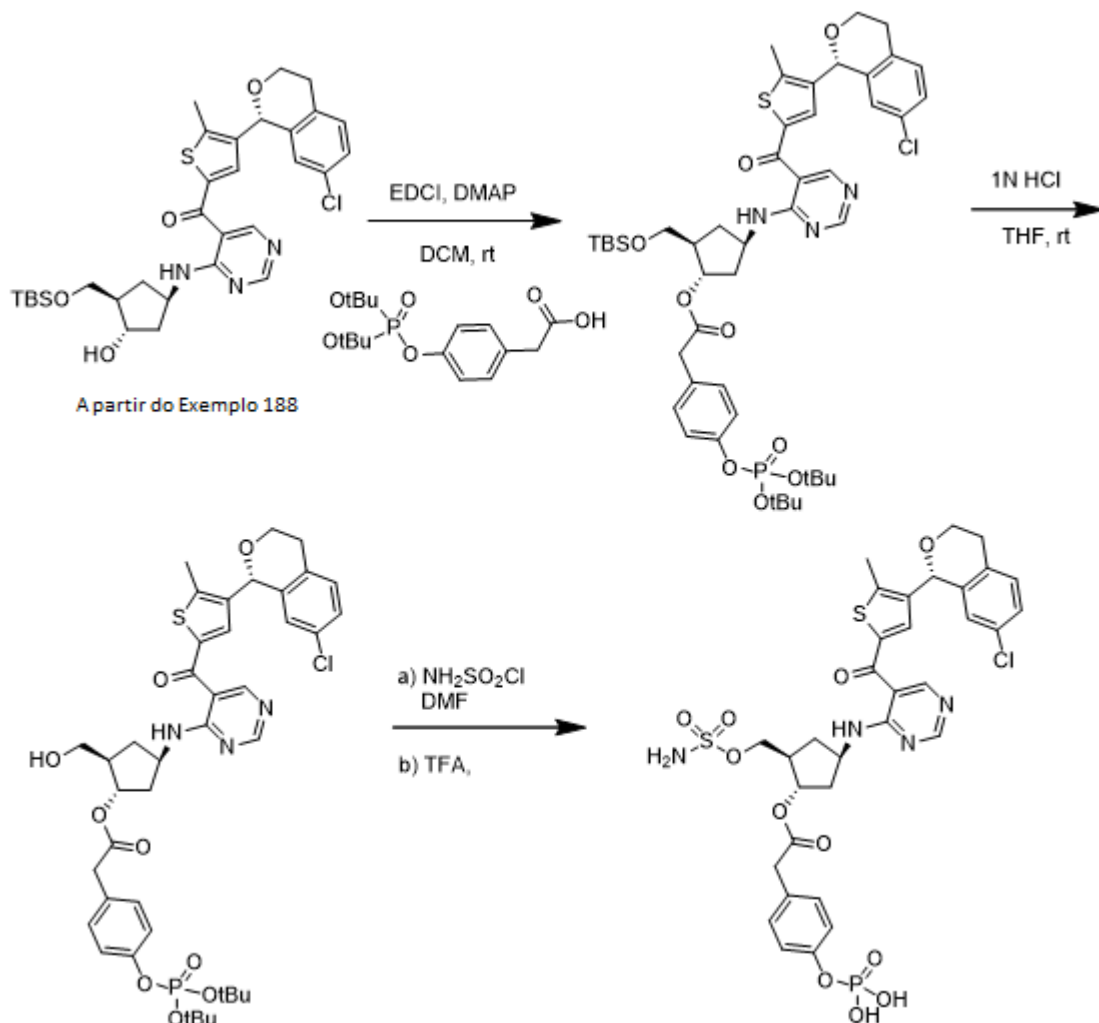
[001011] Etapas 5, 6, 7 e 8 foram realizadas em um modo análogo ao Exemplo 132, etapas 7, 8, 9 e 10. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,71 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,42 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 4,73 - 4,85 (m, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 3,95 - 4,23 (m, 6 H) 2,45 - 2,57 (m, 4 H) 2,24 - 2,32 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 1,43 (m, 1 H). LCMS (AA) M+1 563

Exemplo 205: (2S)-2-aminopropanoato de [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentila];cloridrato I-362



[001012] Este composto foi preparado em um modo análogo ao Exemplo 188, etapas 3 até 6, usando Boc-Ala-OH no lugar de Boc-Val-OH na etapa 3. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 - 8,55 (m, 2H), 8,39 - 8,28 (m, 3H), 7,2 (br s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,20 - 3,74 (m, 11H, sobreposição de prótons com pico H_2O de ácido amplo), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,48 (m, 5H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,41 (d, $J=7,3$ Hz, 3H); LCMS: (AA) $M+1$ 579,1

Exemplo 206: (2S)-2-aminopropanoato de [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentila];cloridrato I-364



Etapla 1: 2-(4-ditert-butoxifosforiloxifenil)acetato de [(1S,2R,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentila]

[001013] A uma solução de (4-[[[(1R,3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]-4-hidroxiciclopentil]amino]pirimidin-5-il){4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona (do Exemplo 188, 300,0 mg, 0,49 mmol) em DCM (15,0 mL, 234 mmols) foram adicionados ácido 2-(4-ditert-butoxifosforiloxifenil)acético (202 mg, 0,59 mmol), DMAP (59,7 mg, 0,49 mmol) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (131 mg, 0,68 mmol) em temperatura ambiente. A reação foi deixada agitar por 4 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (120mL). A solução resultante foi lavada com 0,3N HCl (70mL) duas vezes seguido por NaHCO₃ saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel ISCO eluindo com gradiente 90/10 a 60/40 DCM/EtOAc para gerar 181mg do composto do título como um sólido amorfo esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,17 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 4 H) 7,11 (d, J=8,16 Hz, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,93 - 5,00 (m, 1 H) 4,56 - 4,67 (m, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 3,48 - 3,68 (m, 4 H) 2,95 - 3,07 (m, 1 H) 2,75 (br d, J=17,19 Hz, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,19 - 2,29 (m, 1 H) 2,13 (br d, J=3,76 Hz, 1 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 1,42 (s, 18 H) 1,29 - 1,39 (m, 1 H) 0,83 (s, 9 H) 0,00 (d, J=1,88 Hz, 6 H).

Etapla 2: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(hidroximetil)ciclopentil] 2-(4-ditert-butoxifosforiloxifenil)acetato

[001014] A uma solução de 2-(4-ditert-butoxifosforiloxifenil)acetato de [(1S,2R,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[[5-[4-[(1R)-7-

cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentila] (180 mg, 0,19 mmol) em THF (3,0 mL) foi adicionado 1N HCl (3,0 mL, 3,0 mmols) em temperatura ambiente e a reação foi deixada agitar por duas hora. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (60mL). A camada aquosa foi, então, saturada via adição de NaCl sólido e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc (60mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel ISCO eluindo com gradiente 50/50 a 90/10 EtOAc/DCM para gerar 112 mg de produto como sólido amorfo incolor. LCMS: (AA) M+1 826,3.

Etapas 3: 2-(4-fosfono-oxifenil)acetato de [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentila]

[001015] A uma solução de 2-(4-diterc-butoxifosforiloxifenil)acetato de [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(hidroximetil)ciclopentila] (120 mg, 0,15 mmol) em DMF (2,0 mL, 26 mmols) foi adicionado cloreto de sulfamoíla (36,0 mg, 0,30 mmol) em temperatura ambiente e a reação foi deixada agitar por 5 min. A reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL). À solução foi adicionado TFA (2 mL, 26,5 mmols) em temperatura ambiente e a reação foi agitada por uma hora. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi seco em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa para gerar 43 mg do composto do título como sólido amorfo esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,62 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 6 H) 6,74 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,05 - 5,12 (m, 1 H) 4,68 - 4,79

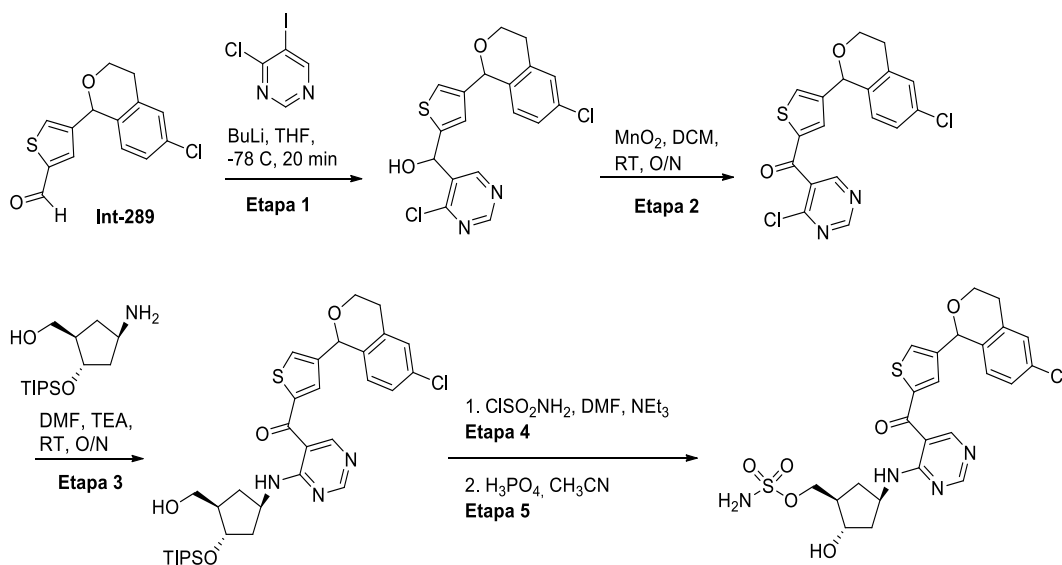
(m, 1 H) 4,12 - 4,25 (m, 3 H) 3,92 (td, $J=10,79$, 3,76 Hz, 1 H) 3,60 (s, 2 H) 3,01 - 3,12 (m, 1 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,37 - 2,49 (m, 2 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 1,89 - 2,00 (m, 4 H) 1,43 - 1,56 (m, 1 H). LCMS: (FA) $M+1$ 793,1.

Exemplo 207: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentila)metila I-360



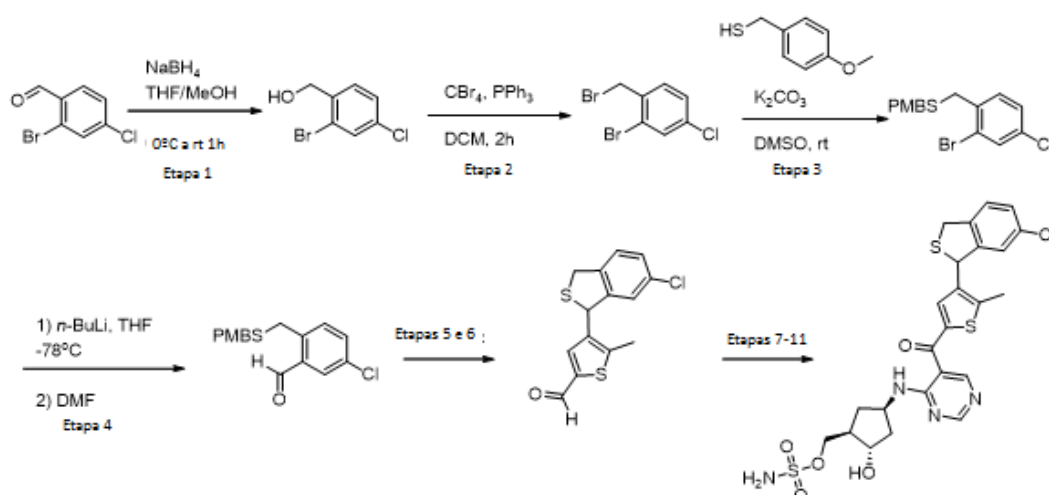
[001016] Uma solução de Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila (I-263a do Exemplo 133, 250 mg, 0,43 mmol) em dimetilsulfóxido (5,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por seis semanas. A mistura resultante foi diretamente purificada por HPLC preparativa (Phenomenex AXIA C₁₈, 250 x 21,2 mm, 5 micra, modificador acetato de amônio) para fornecer o composto do título como um pó branco pálido (86mg, 35%) ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 4,76 - 4,85 (m, 1 H) 4,13 - 4,26 (m, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 2,81 - 2,93 (m, 2 H) 2,42 - 2,56 (m, 4 H) 2,12 - 2,33 (m, 2 H) 2,00 (s, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 1,35 - 1,53 (m, 1 H) LCMS (AA): m/z = 576,1 ($M+H$)..

Exemplo 208: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-6-cloroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-6-cloroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-

hidróxi-ciclopentil]metila I-357**Etapas 1-5:**

[001017] Int-289 foi preparado a partir de ácido 2-bromo-5-clorofenilacético de modo análogo ao empregado para produzir Int-171. Os compostos do título foram então preparados de modo análogo ao Exemplo 173, empregando condições C na etapa 3, condições B na etapa 4 e condições D na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,70 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 4,07 - 4,25 (m, 4 H) 3,88 - 3,97 (m, 1 H) 2,98 - 3,07 (m, 1 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 2,47 - 2,57 (m, 1 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 2,12 - 2,23 (m, 1 H) 1,88 - 2,04 (m, 1 H) 1,39 - 1,49 (m, 1 H). LCMS: (AA) M+1 565,1

Exemplo 209: sulfamato de [(1R,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-359a e sulfamato de [(1R,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-359b



Etapa 1: (2-bromo-4-cloro-fenil)metanol.

[001018] A uma solução de 2-bromo-4-cloro-benzaldeído (10,1 g, 46,1 mmols) em hidrofurano (101 mL) e metanol (50,6 mL) a 0°C sob argônio foi adicionado hidroborato de sódio (2,31 g, 60,9 mmols). A reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada por 1h. A mistura foi evaporada até secar e particionada entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo para fornecer 10,0 g (98%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J=6,0 Hz, 2H), 1,95 (t, J=6,1 Hz, 1H).

Etapa 2: 2-bromo-1-(bromometil)-4-cloro-benzeno.

[001019] (2-bromo-4-cloro-fenil)metanol (10,0 g, 45,2 mmols) e tetrabrometo de carbono (19,5 g, 58,7 mmols) foram dissolvidos em cloreto de metileno (207 mL), então trifenilfosfina (16,6 g, 63,2 mmols) foi adicionada. A reação foi agitada a temperatura ambiente sob argônio por 3 horas. À solução em agitação foi adicionado 250 mL hexano, resultante em um precipitado branco. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 1% EtOAc em Hexano) para fornecer 15,57 g do composto do título como um óleo incolor. ¹H RMN

(400MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,50 (dd, J=2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H).

Etapa 3: 2-bromo-4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metilsulfanilmetil]benzeno.

[001020] A uma solução de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenzeno (12,8 g, 43,2 mmols) em dimetil sulfóxido (31,3 mL) foi adicionado p-metóxi- α -toluenotiol (7,66 g, 6,92 mL, 49,7 mmols) e carbonato de potássio (11,900 g, 86,4 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por uma hora. A reação foi vertida em água (200 mL) e extraída com DCM (2 x 75 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 15% EtOAc em Hexano) gerou o composto do título (11,0 g, 71%) como um óleo amarelo. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 7,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 6,89 - 6,85 (m, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 5H), 3,68 (s, 2H).

Etapa 4: 5-cloro-2-[(4-metoxifenil)metilsulfanilmetil]benzaldeído.

[001021] 2-bromo-4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metilsulfanilmetil]benzeno (11,0 g, 30,7 mmols) foi dissolvido em hidrofurano (108 mL) e resfriado até -78°C sob argônio. Uma solução de 2,50 M de n-butillítio em Hexano (13,5 mL, 33,8 mmols) foi adicionado sob gotejamento, mantendo a temperatura abaixo de -70°C e a mistura resultante vermelha escura foi agitada por 10 minutos. N,N-dimetilformamida (4,76 mL, 61,5 mmols) foi adicionada e a reação foi agitada por 1,25 horas no banho frio. A mistura de reação laranja foi extinta com água e deixada aquecer até temperatura ambiente. A mistura foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 20% EtOAc em Hexano) gerou 4,97 g (53%) do composto do título como um óleo laranja. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (s, 1H),

7,83 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 6,88 - 6,84 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2H); LCMS: (AA) M+1 329,1

Etapas 5 e 6: 4-(6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il)-5-metil-tiofeno-2-carbaldeído.

[001022] Etapas 5 e 6 foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 96**, etapas 1 e 2.

Etapas 7-11: sulfamato de [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e sulfamato de [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila

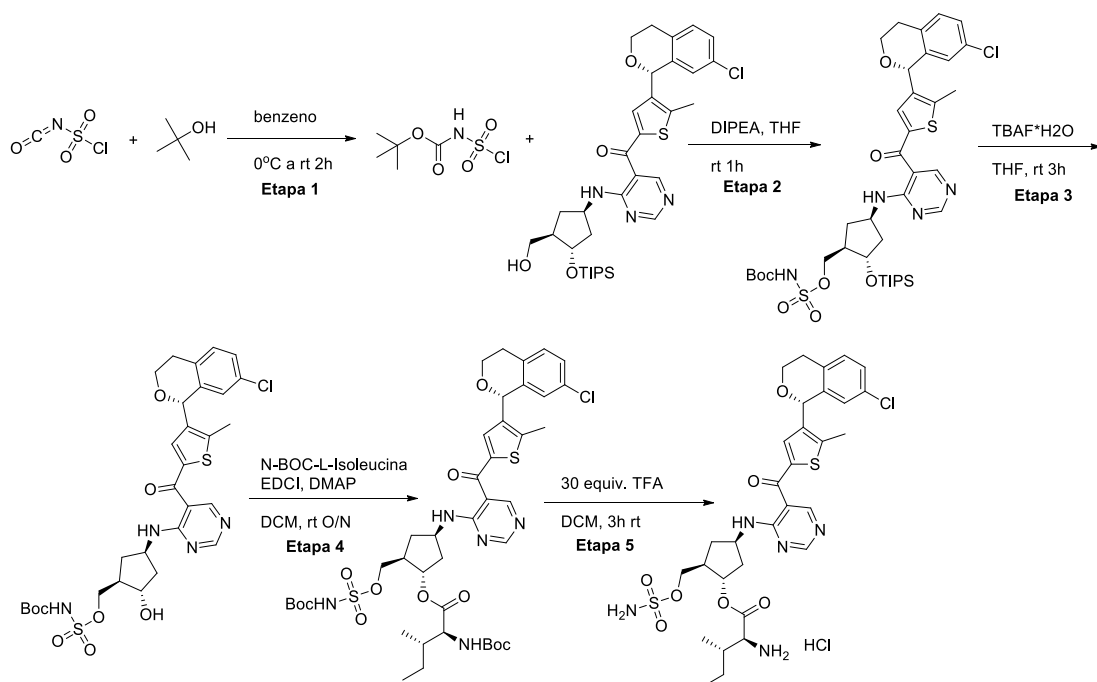
[001023] Etapas 7-11 foram realizadas de modo análogo ao Exemplo 173, etapas 1-5. A base/solvente usada na etapa 9 foi K₂CO₃/DMF. Etapa 10 foi realizada na ausência de trietilamina e etapa 11 empregou TAS-F em THF para a desproteção final.

I-359a: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,04 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, J=2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 581,1.

I-359b: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,88 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, J=2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 1H);

LCMS: (AA) M+1 581,1

Exemplo 210: (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato de [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentila]; cloridrato I-363



Etapa 1: (clorossulfonil)carbamato de terc-butila.

[001024] A uma solução de isocianato de clorossulfonila (3,20 mL, 0,0360 mol) em benzeno (15,0 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado sob gotejamento álcool terc-butílico (3,50 mL, 0,0362 mol). O banho de gelo foi removido e a mistura resultante tipo gel foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi diluída com hexanos (30 mL) e o precipitado resultante branco foi filtrado e lavado com hexanos (3 x 20 mL) para obter 6,72 g (86%) de sólido branco. ¹H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,98 (br s, 1H), 1,58 (s, 9H).

Etapa 2: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}metóxi)sulfonil]carbamato de terc-butila.

[001025] {4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (o produto da Etapa 9 do Exemplo 132, 3,907 g, 5,95 mmols) foi dissolvido em hidrofurano (186 mL), então N,N-di-isopropiletilamina (4,15 mL, 23,8 mmols) e terc-butil (clorossulfonil)carbamato (2,57 g, 11,9 mmols) foram adicionados. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas sob argônio. A reação foi concentrada *em vácuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 mL), lavado com bicarbonato saturado (2 x 250mL), salmoura (250 mL), seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 5% MeOH em DCM) gerou 4,84 g de espuma amarela. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 3H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,39 - 1,34 (m, 9H), 1,31 - 1,22 (m, 1H), 1,09 - 0,96 (m, 24H); LCMS: (AA) M+1 835,5

Etapa 3: ({[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metóxi)sulfonil)carbamato de terc-butila

[001026] [{[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(tri-isopropilsilil)óxi]ciclopentil]metóxi)sulfonil]carbamato de terc-butila (5,37 g, 5,95 mmols) foi dissolvido em hidrofurano (65,0 mL). À solução amarela foi adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio hidrato (4,04 g, 14,5 mmols) em hidrofurano (65,0 mL) em temperatura ambiente e a solução resultante vermelha foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente sob argônio. A reação foi extinta

por adição de água (125 mL) e extraída com EtOAc (3 x 125 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (250 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *em vácuo*. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (0 a 8% MeOH em DCM) obteve 2,77 g (68%) de sólido amarelo. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30 - 1,21 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 679,4

Etapla 4: (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato de [(1S,2R,4R)-2-(terc-butoxicarbonilsulfamoiloximetil)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentila].

[001027] A uma solução de N-[[[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metoxisulfonil]carbamato de terc-butila (4,07 mmols) em diclorometano (41 mL) foi adicionado N-terc-butoxicarbonil-L-isoleucina (2,39 g, 10,3 mmols), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,95 g, 10,2 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (1,29 g, 10,6 mmols) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas sob argônio. A reação foi concentrada e particionada entre água (150 mL) e EtOAc (250 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (150 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (10 a 100% EtOAc, lavada com 10% MeOH em DCM; segunda purificação (eluente: 2 a 10% MeOH em DCM) gerou 2,11 g (85% puro, 49% rendimento geral) do

composto do título como uma espuma amarela. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 8,60 - 8,54 (m, 2H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H, sobreposições com impureza), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 4H, sobreposições com pico de DMSO), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,64 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 19H), 1,28 - 1,15 (m, 1H), 0,90 - 0,73 (m, 7H); LCMS: (AA) M+1 892,6

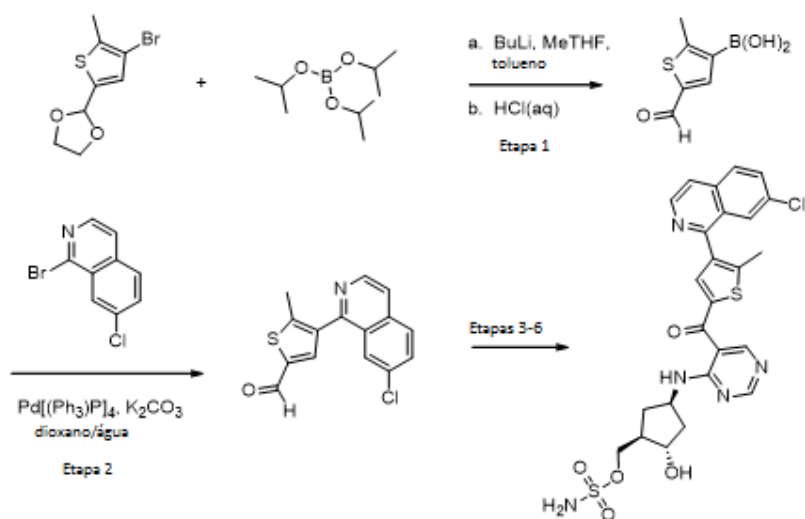
Etapla 5: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-

(sulfamoiloximetil)ciclopentil] (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato.

[001028] À solução em agitação de (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato de [(1S,2R,4R)-2-(terc-butoxicarbonilsulfamoiloximetil)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentila] (2,11 g, 2,36 mmols) em diclorometano (49 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (5,35 mL, 70,8 mmols). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, então deixada em repouso a 4°C por 15 horas. A reação foi concentrada, dissolvida em EtOAc (100 mL), lavada com NaHCO_3 saturado (3 x 100 mL), salmoura (100 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (eluente: 100% EtOAc para remover subproduto, então trocada para 0 a 8% MeOH em DCM; purificação repetida 100% EtOAc, então 0 a 4% MeOH em DCM) gerou 907 mg (56%) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,16 - 3,13 (m, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 - 2,27 (m,

2H), 2,10 - 1,53 (m, 5H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 0,91 - 0,74 (m, 7H); LCMS: (AA) M+1 692,2

Exemplo 211: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-cloro-1-isoquinolil)-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-358



Etapa 1: ácido (5-formil-2-metiltiofen-3-il)borônico.

[001029] Um frasco de fundo redondo de 500 mL e 2 gargalos seco em forno sob nitrogênio foi carregado com 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (Int-1, 5,00g, 20,1 mmols), tolueno (32 mL) e 2-metilhidrofurano (8 mL) e a mistura foi resfriada em um banho de acetona/gelo seco até -75°C. Uma solução a 2,5 M de n-butillítio em Hexanos (24,1 mmols, 9,6 mL) foi adicionada lentamente durante 45 min mantendo a temperatura interna menor do que -70°C. Tri-isopropil borato (24,1 mmols, 5,54 mL) foi, então, adicionado, mantendo a temperatura interna menor do que -70°C. A mistura foi aquecida até -20°C e extinta via adição de 15 mL de 2M HCl (aq). A mistura bifásica foi vertida em água, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas em vácuo para gerar um óleo âmbar. A este óleo foi adicionado hexano e a mistura sonicada

até dissolução completa. Éter dietil foi em seguida adicionado e o sólido resultante foi isolado por filtração a vácuo para gerar o composto do título (83g,53%). LCMS (AA): m/z = 171,0 (M+H).

Etapas 2: 4-(7-cloroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofeno-2-carbaldeído.

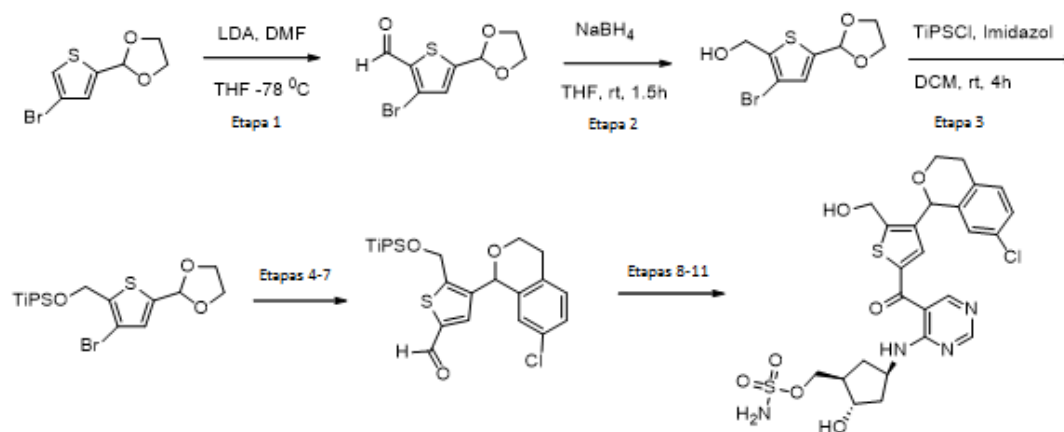
[001030] Um tubo de microondas de 20 mL foi carregado com ácido (5-formil-2-metil-3-tienil)borônico (300 mg, 1,76 mmol), 1-bromo-7-cloroisoquinolina (332 mg, 1,37 mmol), 1,4-dioxano (8,1 mL), água (2,0 mL) e carbonato de potássio (632 mg, 4,58 mmols) e a mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) (310 mg, 0,27 mmol) foi, então, adicionado, um recipiente de reação foi vedado e a mistura foi aquecida no microondas por 30 minutos a 100°C. Os conteúdos de um recipiente de reação foram vertidos em bicarbonato de sódio saturado. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etila e as porções orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio anidro e filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia ISCO eluindo com um gradiente hexano/acetato de etila. Frações contendo o produto desejado foram evaporadas para gerar o composto do título como um sólido branco, 274 mg (69%). ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 9,93 (s, 1 H) 8,63 - 8,68 (m, 1 H) 7,87 - 7,92 (m, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H). LCMS (AA): m/z = 288,0 (M+H).

Etapas 3-6: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-cloro-1-isoquinolil)-5-metil-tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila

[001031] Etapas 3-6 foram realizadas de modo análogo ao Exemplo 131, etapas 7-10 para gerar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,57 - 8,60 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 3 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 4,15 - 4,26 (m, 3 H) 2,48 - 2,58 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,14 - 2,37

(m, 2 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,40 - 1,51 (m, 1 H). LCMS (AA): m/z = 574,1 (M+H).

Exemplo 212: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-366



Etapa 1: 3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-carbaldeído

[001032] Uma solução de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (6,1 g, 26 mmols) em hidrofurano (158 mL, 1940 mmols) foi resfriada até -78°C. À solução foi adicionado 0,8 M de lítio di-isopropilamida em hidrofurano (36,0 mL, 28,8 mmols) sob gotejamento via cânula. Após agitação por 5 min, N,N-dimetilformamida (2,41 mL, 31,1 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 min. A mistura de reação foi extinta com NH₄Cl aq. saturado (100 mL) e, então, aquecida até ta. A mistura de reação foi ainda diluída com água (60 mL, suficiente para completa dissolução de sólido branco) e extraída com EtOAc (300 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (70 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 10% LiCl (70 mL) e salmoura (70 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash

eluindo com um gradiente de hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como pó branco (rendimento = 5,31 g). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 9,96 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 3,94 - 4,17 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z =262,93 (M+1).

Etapla 2: [3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metanol

[001033] A uma solução de 3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-carbaldeído (0,640 g, 2,43mmols) em THF (15 mL) foi adicionado NaBH_4 (0,101 g, 2,68 mmols) em ta. A mistura de reação foi agitada em ta por 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (20 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com gradiente de hexanos/EtOAc para gerar o composto do título (0,640 g) como um óleo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 6,94 (s, 1 H) 5,97 (s, 1 H) 4,76 (s, 2 H) 3,61 - 4,28 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z = 264,95 (M+1).

Etapla 3: [3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metóxi-tri-isopropil-silano.

[001034] A uma solução de [3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metanol (4,7 g, 18 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionado 1H-imidazol (1,81 g, 26,6 mmols) seguido por cloreto de tri-isopropilsilila (4,13 mL, 19,5 mmols) em ta e a reação foi agitada por 4 h. A mistura de reação foi extinta por adição de água (150 mL) e extraída com DCM (50 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com um gradiente de hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como óleo incolor (rendimento = 5,5 g). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 6,99 (s, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 4,00 - 4,16 (m, 4 H) 1,04 - 1,21 (m, 21 H) LCMS (FA): m/z =421,08 (M+1).

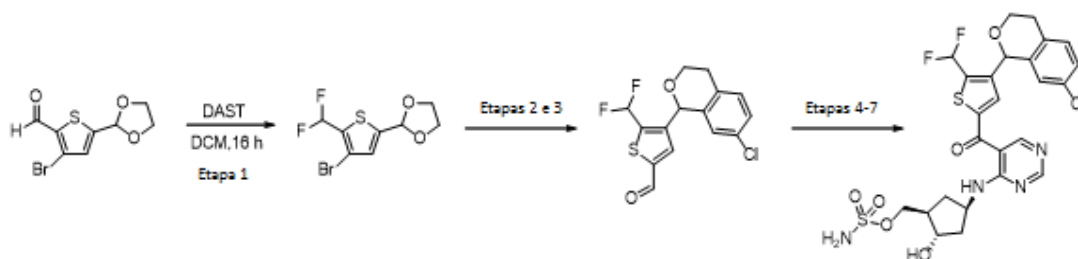
Etapas 4-7: 4-(7-cloroisocroman-1-il)-5-(tri-isopropilsililoximetil) tiofeno-2-carbaldeído

[001035] Etapas 4-7 foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 119**, etapas 1-4 para gerar o composto do título.

Etapas 8-11: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila

[001036] Etapas 8-11 foram realizadas de modo análogo ao Exemplo 131, etapas 7-10 para gerar os compostos do título. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,66 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 7,37 (d, $J=1,25$ Hz, 1 H) 7,19 (s, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,90 - 4,98 (m, 2 H) 4,74 - 4,85 (m, 1 H) 4,65 (d, $J=15,06$ Hz, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, 4 H) 3,87 - 3,94 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,45 - 2,54 (m, 1 H) 2,10 - 2,30 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 1 H) 1,41 (m, $J=13,30$, 9,00, 9,00, 4,40 Hz, 1 H). FA: m/z = 596 (M+H).

Exemplo 213: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-361



Etapa 1: 2-[4-bromo-5-(difluorometil)-2-tienil]-1,3-dioxolano

[001037] A uma solução de 3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-

carbaldeído (3 g, 10 mmols em DCM (73,0 mL) foi adicionado trifluoreto de dietilaminoenxofre (4,37 mL, 33,1 mmols) a 0°C e a mistura foi agitada em ta por 16 h. A mistura de reação foi extinta por adição de NaHCO₃ saturado (30mL) e extraída com DCM (50mLx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com um gradiente de hexanos/EtOAc para gerar o composto do título como um óleo (rendimento = 2,7 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7,07 (s, 1 H) 6,72 - 7,01 (m, 1 H) 6,1 (s, 1 H) 4,03 - 4,16 (m, 4 H) LCMS (FA): *m/z*=287 (M+1).

Etapas 2 e 3: 4-(7-cloroisocroman-1-il)-5-(difluorometil)tiofeno-2-carbaldeído

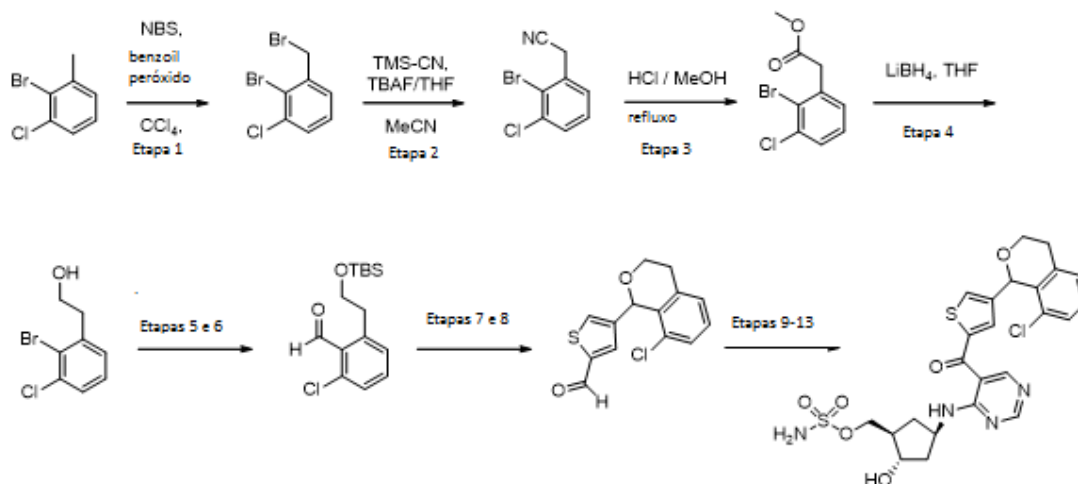
[001038] Etapas 2 e 3 foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 96**, etapas 1 e 2 para gerar o composto do título.

Etapas 4-7: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila

[001039] Etapas 4-7 foram realizadas de modo análogo ao Exemplo 131, etapas 7-10 para gerar os compostos do título como uma mistura de diastereoisômeros 1:1. 8,64 (br s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,27 (br t, J=54,59 Hz, 1 H) 7,06 - 7,19 (m, 1 H) 6,78 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 4,73 - 4,83 (m, 1 H) 4,09 - 4,25 (m, 4 H) 3,87 - 3,99 (m, 1 H) 3,05 - 3,27 (m, 1 H) 2,79 (br d, J=16,81 Hz, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 2,39 - 2,56 (m, 1 H) 2,08 - 2,31 (m, 2 H) 1,84 - 1,97 (m, 1 H) 1,34 - 1,55 (m, 1 H). LCMS (FA): *m/z*=625 (M+1).

Exemplo 214: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-cloroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-

hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-cloroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila I-365



Etapa 1: brometo de 2-Bromo-3-clorobenzila

[001040] À solução agitada de 2-bromo-3-clorotolueno (10,0 g, 48,67 mmols) em CCl_4 (150 mL) foi adicionado NBS (9,53 g, 53,53 mmols) e benzoil peróxido (1,18 g, 4,87 mmols). A mistura foi, então, desgaseificada e purgada com N_2 , aquecida até 80°C e agitada por 0,5 h. A mistura foi evaporada até secar, água (150 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM (100 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo puro como eluente) para obter o composto do título (8,0 g, 58%) como um líquido incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,26-7,22 (m, 1 H) 4,63 (s, 2 H).

Etapa 2: 2-(2-bromo-3-clorofenil)acetonitrila.

[001041] Uma solução de brometo de 2-bromo-3-clorobenzila (20,0 g, 70,33 mmols) em MeCN (300 mL) foi adicionado com TMS-CN (11,86 g, 119,56 mmols) em t.a, então TBAF (1M em THF solução, 120 mL, 120 mmols) foi adicionado à mistura sob gotejamento a 0°C e, então, a mistura foi agitada em r.t durante a noite. A mistura foi

concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por coluna de sílica-gel (PE puro para PE/EtOAc = 10:1) para fornecer o composto do título (14,3 g, 88%) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,44 (m, 2 H) 7,33-7,26 (m, 1 H) 3,89 (s, 1 H).

Etapla 3: metil éster de ácido 2-bromo-3-clorofenilacético

[001042] Uma suspensão de 2-(2-bromo-3-clorofenil)acetonitrila (14,3 g, 62,04 mmols) em MeOH (400 mL) foi adicionada com HCl/MeOH (4 M, 200 mL). A mistura foi aquecida em refluxo por 1 h após o qual a mistura foi concentrada em vácuo. Ao resíduo resultante foi adicionado HCl/MeOH (4 M, 200 mL) e a mistura foi aquecida em refluxo por mais ~3 h. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi particionado entre água (200 mL) e DCM (100 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (200 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO_3 saturado e salmoura e, então, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título (15 g) como um líquido amarelo claro que foi usado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (dd, $J=7,6$, 1,2 Hz, 1 H) 7,23-7,17 (m, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 3,71 (s, 3 H).

Etapla 4: 2-(2-bromo-3-cloro-fenil)etanol

[001043] Uma solução de éster metila de ácido 2-bromo-3-clorofenilacético (15 g, 56,92 mmols) em THF (500 mL) foi resfriada até 0°C e LiBH_4 (2M em THF, 80 mL, 160 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em ta por 0,5 h, seguido por aquecimento em refluxo por ~2 h. Uma segunda porção de LiBH_4 (2M em THF, 20 mL, 40 mmols) foi, então, adicionada e a reação foi aquecida em refluxo por mais ~1 h. A reação foi, então, resfriada em um banho de gelo, NaHCO_3 saturado (500 mL) foi adicionado e a mistura foi vertida em água (1000 mL). A mistura bifásica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (200 mL x 3). As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de sílica-gel (PE/EtOAc=10:1 a 3:1) para fornecer o composto do título (18 g, 67%) como um líquido amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,33 (m, 1 H) 7,18-7,17 (m, 2 H) 3,89-3,86 (m, 2 H) 3,09-3,06 (m, 2 H).

Etapas 5 e 6: 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-6-cloro-benzaldeído

[001044] Etapas 5 e 6 foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 13** etapas 4 e 5.

Etapas 7 e 8: 4-(8-cloroisocroman-1-il)tiofeno-2-carbaldeído

[001045] Etapas 7 e 8 foram realizadas de modo análogo ao **Exemplo 96**, etapas 1 e 2, empregando 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano como o reagente brometo na etapa 1.

Etapas 9-13: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-cloroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila e Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-cloroisocroman-1-il]tiofeno-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidróxi-ciclopentil]metila

[001046] Etapas 9-13 foram realizadas de modo análogo ao Exemplo 173, etapas 1-5 empregando condições C na etapa 3, condições B na etapa 4 e condições D na etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,73 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 3 H) 6,06 (s, 1 H) 4,78 - 4,85 (m, 1 H) 4,11 - 4,26 (m, 3 H) 3,75 - 3,91 (m, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,48 - 2,57 (m, 1 H) 2,24 - 2,33 (m, 1 H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 1,40 - 1,50 (m, 1 H). LCMS (AA): *m/z*=565,1 (M+1).

[001047] Em certos casos descritos nos exemplos e tabelas precedentes, misturas de diastereoisômeros foram geradas e subsequentemente separadas no componente diastereoisômero

individual. Onde aplicável, as condições de cromatografia quiral em escala preparativa (HPLC ou SFC) empregadas para a separação dos diastereoisômeros são listadas na tabela abaixo. A tabela abaixo também detalha as condições de cromatografia quiral (HPLC ou SFC) que foram usadas para analisar a pureza diastereoisomérica dos compostos resultantes bem como os tempos de retenção para cada um dos compostos listados.

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-106	HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm com 20/80 0,3% DEA em EtOH/CO ₂ , 4mL/min, 10MPa	7,6: I-106a 9,4: I-106b
I-117	SFC: 30% [0,3% FA em MeOH]/70% CO ₂ sobre IC (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IC 4,6x100mm com 25/75 0,3% FA em MeOH/CO ₂ , 3mL/min, 10MPa	11,1: I-117a 12,5: I-117b
I-4	SFC: 45% [0,3% FA em MeOH]/55% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm com 45/55 0,3% FA em MeOH/CO ₂ , 3mL/min, 10MPa	2,9: I-4a 4,0: I-4b
I-36	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm com 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	2,4: I-36a 4,1: I-36b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-47	HPLC: 75/10/15/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm com 75/10/15/0,1% hexano/IPA/EtOH/DE A, 1mL/min	5,3: I-47a 6,4: I-47b
I-3	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 18 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm com 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	2,5: I-3a 5,2: I-3b
I-153	HPLC: 80/10/10/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm com 80/10/10/0,1% hexano/IPA/EtOH/DE A, 1mL/min	6,4: I-153a 7,9: I-153b
I-15	HPLC: 10/90/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 10 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm com 10/90/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	1,2: I-15a 3,2: I-15b
I-5	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 18 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm com 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	2,4: I-5a 5,1: I-5b
I-9	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm com 70/30/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	3,8: I-9a 7,0: I-9b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-349	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm com 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	12,7: I-349a 22,6: I-349b
I-29	SFC: 35% [0,3% DEA em MeOH] /65% CO2 sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15Mpa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm com 35/65 0,3% DEA em EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	4,4: I-29a 5,7: I-29b
I-135	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm com 80/20/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	22,0: I-135a 27,8: I-135b
I-102	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm com 70/30/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	16,6: I-102a 23,4: I-102b
I-2	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH] /65% CO2 sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm com 35/65 0,3% DEA em EtOH/CO2, 4mL/min, 10MPa	2,6: I-2a 4,3: I-2b
I-1	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH] /70% CO2 sobre ID (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4,6x100mm com 30/70 0,3% DEA em EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	6,7: I-1a 8,9: I-1b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-18	HPLC: 30/70/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 12 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm com 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	2,6: I-18a 5,2: I-18b
I-10	SFC: 45% [0,3% DEA em EtOH]/55% CO2 sobre ID (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4,6x100mm com 40/60 0,3% DEA em EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	5,0: I-10a 6,7: I-10b
I-25	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO2 sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm com 40/60 0,3% DEA em EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	4,1: I-25a 5,7: I-25b
I-22	HPLC: 10/90/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 10 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm com 10/90/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	1,2: I-22a 2,9: I-22b
I-11	SFC: 25% [0,3% DEA em EtOH]/75% CO2 sobre IC (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IC 4,6x100mm com 20/80 0,3% DEA em EtOH/CO2, 4mL/min, 10MPa	10,4: I-11a 12,9: I-11b
I-19	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm com 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	11,6: I-19a 18,8: I-19b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-90	SFC: 20% [0,3% DEA em EtOH]/80% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm com 20/80 0,3% DEA em EtOH/CO ₂ , 3mL/min, 10MPa	8,9: I-90a 10,3: I-90b
I-12	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm com 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	1,8: I-12a 4,4: I-12b
I-151	HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm com 75/25/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	4,1: I-151a 6,6: I-151b
I-8	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm com 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	1,9: I-8a 4,1: I-8b
I-6	SFC: 45% [0,3% DEA em EtOH]/55% CO ₂ sobre ID (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4,6x100mm com 30/70 0,3% DEA em EtOH/CO ₂ , 4mL/min, 10MPa	3,7: I-6a 5,7: I-6b
I-7	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm com 80/20/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	29,5: I-7a 40,0: I-7b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-41	HPLC: 82/18/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IB (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm com 82/18/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	24,3: I-41a 28,5: I-41b
I-38	HPLC: 70/10/20/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm com 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	10,2: I-38a 14,4: I-38b
I-32	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/IPA/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm com 65/30/5/0,1% hexano/IPA/EtOH/DEA, 1mL/min	25,5: I-32a 30,1: I-32b
I-335	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO2 sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO2 sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) em 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10Mpa	3,26: I-335a 5,05: I-335b
I-289	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO2 sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO2 sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	2,0: I-289a 3,7: I-289b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-301	HPLC: 60/5/35/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 20 min	8,7: I-301a 15,7: I-301b
I-266	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (30x250 mm; 5 micra) em 40 mL/min FR	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 60 min	30,5: I-266a 51,3: I-266b
I-293	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO2 sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO2 sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	2,3: I-293a 5,0: I-293b
I-276	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 30 min	7,6: I-276a 9,8: I-276b
I-258	SFC: 25% [0,3% DEA em IPA]/75% CO2 sobre ID (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA em IPA]/75% CO2 sobre ID (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,0: I-258a 4,8: I-258b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-267	SFC: 25% [0,3% DEA em EtOH]/75% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 50% [0,3% DEA em EtOH]/50% CO ₂ sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	2,0: I-267a 2,9: I-267b
I-294	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) em 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,0: I-294a 4,8: I-294b
I-279	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,2: I-279a 5,1: I-279b
I-260	HPLC: 65/5/30/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 65/5/30/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IA (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 60 min	20,3: I-260a 29,3: I-260b
I-314	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO ₂ sobre ID (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO ₂ sobre ID (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	2,5: I-314a 4,1: I-314b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-314	SFC: 60% [0,3% DEA em EtOH]/40% CO ₂ sobre IC (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 50% [0,3% DEA em EtOH]/50% CO ₂ sobre IC (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	2,4: I-343a 8,2: I-343b
I-281	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 30 min	11,6: I-281a 19,8: I-281b
I-298	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 30 min	7,5: I-298a 10,9: I-298b
I-349	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 60 min	12,7: I-349a 22,6: I-349b
I-268	SFC: 45% [0,3% DEA em IPA]/45% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) em 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,9: I-268a 6,2: I-268b
I-286	SFC: 30% [0,3% DEA em MEOH]/70% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em MEOH]/70% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	3,6: I-286a 5,5: I-286b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-297	SFC: 25% [0,3% DEA em MEOH]/75% CO ₂ sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 20% [0,3% DEA em MEOH]/80% CO ₂ sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) em 3 mL/min FR; 20 min; BPR = 10Mpa	10,1: I-297a 12,7: I-297b
I-339	SFC: 20% [0,3% DEA em EtOH]/80% CO ₂ sobre IB (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 20% [0,3% DEA em EtOH]/80% CO ₂ sobre IB (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	5,2: I-339a 5,9: I-339b
I-287	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 30 min	9,1: I-287a 14,2: I-287b
I-285	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 10 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 30 min	9,8: I-285b 20,3: I-285^a
I-320	HPLC: 80/10/10/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IB (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IB (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 30 min	14,2: I-320a 16,0: I-320b
I-278	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 10 mL/min FR	HPLC: 10/90/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (4,6x250 mm; 5 micra) a 0,75 mL/min FR; 45 min	11,1: I-278a 15,6: I-278b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-310	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	2,2: I-310a 2,8: I-310b
I-305	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	3,2: I-305a 4,2: I-305b
I-269	SFC: 35% [0,3% DEA em MEOH]/65% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em MEOH]/70% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,1: I-269a 6,1: I-269b
	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10Mpa	2,8: I-247a 4,2: I-247b
Int-285	SFC: 25% [0,3% DEA em EtOH]/75% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,8: I-248a 8,2: I-248b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
Int-284	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,2: I-292a 6,0: I-292b
I-257	SFC: 35% [0,3% DEA em MEOH]/65% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA em MEOH]/60% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	1,4: I-257a 2,0: I-257b
I-274	SFC: 60% [0,3% DEA em MEOH]/40% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 60% [0,3% DEA em MEOH]/40% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10Mpa	1,3: I-274a 2,0: I-274b
I-307	SFC: 35% [0,3% DEA em MEOH]/65% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA em MEOH]/75% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	2,3: I-307a 3,1: I-307b
I-291	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x50 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 10 min	2,3: I-291a 4,4: I-291b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-262	HPLC: 70/5/25/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 60/10/30/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IA (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 40 min	13,7: I-262a 15,5: I-262b
I-253	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/IPA/DEA sobre IC (30x250 mm; 5 micra) em 40 mL/min FR	HPLC: 60/35/5/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 60 min	31,5: I-253a 39,1: I-253b
I-283	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IA (4,6x50 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 10 min	3,2: I-283a 5,6: I-283b
I-256	SFC: 40% [0,3% FA em MeOH]/60% CO ₂ sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% FA em MeOH]/60% CO ₂ sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	2,6: I-256a 3,5: I-256b
I-250	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO ₂ sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA em EtOH]/75% CO ₂ sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,4: I-250a 5,2: I-250b
I-299	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IB (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IB (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 50 min	9,4: I-299a 11,9: I-299b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-28	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1,0 mL/min FR; 30 min	16,1: I-28a 23,0: I-28b
I-252	SFC: 30% [0,3% DEA em MEOH]/70% CO2 sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	40% [0,3% DEA em MEOH]/60% CO2 sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	2,3: I-252a 3,9: I-252b
I-277	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/IPA/DEA sobre ID (30x250 mm; 5 micra) em 40 mL/min FR	SFC: 25% [0,3% DEA em EtOH]/75% CO2 sobre ID (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	7,0: I-277a 9,1: I-277b
I-264	SFC: 50% [0,3% DEA em MEOH]/50% CO2 sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 50% [0,3% DEA em MEOH]/50% CO2 sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) em 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	3,7: I-264a 5,4: I-264b
I-282	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO2 sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA em EtOH]/75% CO2 sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	5,3: I-282a 6,5: I-282b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-254	SFC: 45% [0,3% DEA em IPA]/55% CO ₂ sobre IC (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA em IPA]/60% CO ₂ sobre IC (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,8: I-254a 5,9: I-254b
		HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IF (4,6x100 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 15 min	7,5: I-284a 9,0: I-284b
		SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4,4: I-263a 7,1: I-263b
	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (30x250 mm; 5 micra) em 40 mL/min FR	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1 mL/min FR; 60 min	39,5: I-271^a
I-261	SFC: 40% [0,3% DEA em EtOH]/60% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA em EtOH]/65% CO ₂ sobre IA (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10Mpa	4,6: I-261a 6,1: I-261b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-30	HPLC: 100/0,1 EtOH/DEA sobre IA (20x250 mm; 5 micra) em 10 mL/min FR	HPLC: 100/0,1 EtOH/DEA sobre IA (4,6x50 mm; 5 micra) em 1,0 mL/min FR; 15 min	1,4: I-30a 4,4: I-30b
I-42	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/FA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 15 mL/min FR	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/FA sobre IC (4,6x50 mm; 5 micra) em 1,0 mL/min FR; 10 min	1,5: I-42a 3,2: I-42b
Int-283	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 10 mL/min FR	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) a 0,5 mL/min FR; 30 min	12,2: I-272a 21,7: I-272b
I-270	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 10 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (4,6x250 mm; 5 micra) em 1,0 mL/min FR; 10 min	1,3: I-270a 2,4: I-270b
I-280	SFC: 40% [0,3% DEA em MeOH]/60% CO ₂ sobre IF (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em MeOH]/70% CO ₂ sobre IF (4,6X100mm; 5 micra) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	3,1: I-280a 4,6: I-280b
I-265	HPLC: 82/18/0,1 Hexano/EtOH/DEA sobre IC (20x250 mm; 5 micra) em 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm com 70/30/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	16,2: I-265a 19,7: I-265b

No. de composto da mistura diastereoisomérica	Condições de cromatografia quiral em escala preparativa	Condições de cromatografia quiral	Tempo de retenção (min): no. de composto
I-355	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre ID (10X250mm; 5 micra) em 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA em EtOH]/70% CO ₂ sobre ID (4,6X100mm; 5 micra) em 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	3,1: I-355a 4,2: I-355b
I-356	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/ETOH/DEA on IC (20x250 mm:5micron) At 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250 mm:5micron com 60/40/0,1 Hexano/ETOH/DEA, 1 mL/min.	24,0: I-356a 28,8: I-356b

[001048] A tabela abaixo descreve os dados de ¹H RMN e LC/MS para os compostos preparados aqui.

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-27b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,21 – 1,08 (m, 1H)	FA: m/z = 612,4 (M+H)
I-19a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,6, 4,5, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,17 (dd, J = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 (dq, J = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 601,5 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-19b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,70 (dq, <i>J</i> = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 601,5 (M+H)
I-202	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,85 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,71 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,18 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,15 (dt, <i>J</i> = 12,7, 8,8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 473,1 (M+H)
I-235	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,28 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 457,5 (M+H)
I-152	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,37 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,8, 5,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 553,4 (M+H)
I-19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 4,5, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 6,00 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 601,2 (M+H)
I-46	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,89 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,35 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 604,9 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-53	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 568,3 (M+H)
I-71	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523,9 (M+H)
I-121	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 3H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 559,0 (M+H)
I-32	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545,5 (M+H)
I-57	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 3H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,5, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 487,4 (M+H)
I-82	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 6,52 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,25 (dt, <i>J</i> = 12,5, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 552,9 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-239	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523,2 (M+H)
I-200	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 3H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 539,2 (M+H)
I-302	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 0,5H), 8,58 (s, 0,5H), 8,55 (s, 0,5H), 8,53 (s, 0,5H), 8,26 – 8,19 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,70 – 3,65 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,18 – 1,05 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580,4 (M+H)
I-279	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,91 – 4,81 (m, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564,5 (M+H)
I-294	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,93 – 4,80 (m, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583,4 (M+H)
I-267	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 549,1 (M+H)
I-295	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,62	FA: <i>m/z</i> =

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
	(s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,96 – 4,80 (m, 1H), 4,73 – 4,67 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,81 – 3,75 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,70 (m, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 1H)	546,3 (M+H)
I-267a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 549,5 (M+H)
I-267b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,28 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 549,5 (M+H)
I-294a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,25 (dt, <i>J</i> = 12,6, 9,3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583,4 (M+H)
I-294b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583,4 (M+H)
I-279a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,04 – 4,75 (m, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,25 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-279b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 2H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,23 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564,4 (M+H)
I-260	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616,0 (M+H)
I-260a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616,1 (M+H)
I-260b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,91 – 4,83 (m, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616,1 (M+H)
I-314a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 3H), 1,29 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,6 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,2 (M+H)
I-314b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 3H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 3H), 1,29 (dt, <i>J</i> = 13,2, 9,4 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-343a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 3H), 1,29 (dt, <i>J</i> = 12,6, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,2 (M+H)
I-343b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 3H), 1,29 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,2 (M+H)
I-348	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 6,29 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 4H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 5H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 615,2 (M+H)
I-33	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 8,97 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 6,41 – 6,01 (br s, 2H), 4,72 – 4,59 (m, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 4H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,33 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 521,4 (M+H)
I-72	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,30 – 5,96 (br s, 2H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,36 – 4,13 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 541,1 (M+H)
I-30	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 4H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-30a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 4H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	
I-30b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 4H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	
I-42	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,39 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523,1 (M+H)
I-42a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,77 (t, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,90 (ddd, <i>J</i> = 13,5, 8,0, 7,1 Hz, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	
I-42b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,90 (ddd, <i>J</i> = 13,5, 8,0, 7,1 Hz, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	
I-34	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,91 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,99 – 5,44 (br s, 2H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,26 – 2,63 (br s, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 4H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 565,1 (M+H)
I-75	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 4H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 4,96 – 4,74 (m, 2H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 4,16 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,6 Hz, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 1,58 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 539,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-64	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 3H), 4,86 – 4,64 (m, 2H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,6 Hz, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,35 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583,2 (M+H)
I-266b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 3H), 3,19 – 3,07 (m, 1H), 2,82 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 566,1 (M+H)
I-266a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 566,2 (M+H)
I-266	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 3H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 566,2 (M+H)
I-276b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,86 (m, 3H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,35 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 600,1 (M+H)
I-276a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,86 (m, 3H), 3,14 – 3,00 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 600,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-276	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,86 (m, 3H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,83 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 2H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 600,1 (M+H)
I-258b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 2H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 613,2 (M+H)
I-258a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,84 (m, 3H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 613,2 (M+H)
I-293b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,35 – 1,24 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 567,2 (M+H)
I-293a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,96 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567,2 (M+H)
I-258	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 4,00 – 3,83 (m, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 613,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-273	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,88 – 3,77 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567,1 (M+H)
I-293	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 2H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567,1 (M+H)
I-290b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,16 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,04 – 2,95 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 601,1 (M+H)
I-290a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,76 (d, <i>J</i> = 16,7 Hz, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 601,1 (M+H)
I-24a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 4,04 – 3,92 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 2H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,22 – 1,10 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 634,3 (M+H)
I-24b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,89 (s, 4H), 1,21 – 1,08 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 634,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-7a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 – 7,25 (m, 6H), 6,21 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 3H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583,4 (M+H)
I-7b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 4H), 6,22 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 5,87 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583,4 (M+H)
I-7	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 5,87 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 1,36 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 583,4 (M+H)
I-13	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 4H), 6,14 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,71 (dd, <i>J</i> = 13,7, 7,4 Hz, 3H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 569,2 (M+H)
I-44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 3H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 567,3 (M+H)
I-35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,79 – 4,64 (m, 3H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 4H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 553,3 (M+H)
I-22a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 618,0 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-22b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 618,0 (M+H)
I-25a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 2,91 – 2,59 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 573,2 (M+H)
I-25b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 2,91 – 2,59 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 573,2 (M+H)
I-22	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 618,0 (M+H)
I-25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,5, 2,3 Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 573,1 (M+H)
I-77	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 – 8,55 (m, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,65 – 2,48 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-179	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,73 (dd, <i>J</i> = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 548,2 (M+H)
I-118	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 4H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 2,14 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 603,0 (M+H)
I-107	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,30 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 557,2 (M+H)
I-157	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 4H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523,3 (M+H)
I-165	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 4,90 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,76 – 4,65 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 3H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523,3 (M+H)
I-97	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 15,1, 7,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,16 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 507,7 (M+H)
I-88	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 4H), 2,34 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,31 – 1,24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 489,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-205	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 5,58 – 5,49 (m, 1H), 4,85 – 4,68 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 2,34 – 2,29 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,54 – 1,44 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 541,2 (M+H)
I-93	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,14 – 2,10 (m, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,30 – 1,24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 507,3 (M+H)
I-127	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,92 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 3H), 7,21 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 2H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 473,5 (M+H)
I-323	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,83 (m, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 600,1 (M+H)
I-316	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 580,1 (M+H)
I-298	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 569,2 (M+H)
I-298a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 569,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-298b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,25 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,97 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 569,1 (M+H)
I-281	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 – 8,62 (m, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,72 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H), 1,09 – 0,87 (m, 4H)	AA: <i>m/z</i> = 557,2 (M+H)
I-281a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 – 8,60 (m, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,72 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,09 – 0,87 (m, 4H)	AA: <i>m/z</i> = 557,2 (M+H)
I-281b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 – 8,60 (m, 2H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,72 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 2H), 1,08 – 0,88 (m, 4H)	AA: <i>m/z</i> = 557,2 (M+H)
I-249a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,85 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 3,21 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,83 (m, 2H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,20 – 1,09 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 614,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-249b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 – 8,57 (m, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,70 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,04 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,77 – 2,67 (m, 1H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 1,17 – 1,06 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 614,1 (M+H)
I-338	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,80 – 8,68 (m, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,14 – 5,06 (m, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 3H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,04 – 0,92 (m, 6H)	AA: <i>m/z</i> = 678,2 (M+H)
I-330	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45(br s, 1H), 7,90 (br s, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 2H), 4,06 – 3,88 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 636,2 (M+H)
I-209	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 5H), 4,88 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,09 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 1,90 (m, 4H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 595,1 (M+H)
I-175	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 – 7,23 (m, 5H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 575,0 (M+H)
I-94	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (s, 2H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 591,1/593,1.	AA: <i>m/z</i> = 591,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-96	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,73 – 8,59 (m, 2H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,37 – 7,15 (m, 5H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), 1,27 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 523,0 (M+H)
I-162	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,35 – 7,17 (m, 5H), 4,92 – 4,61 (m, 2H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 4,05 – 3,85 (m, 4H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,59 – 1,40 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 541,0 (M+H)
I-140	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,80 – 4,63 (m, 1H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 9,4, 7,1 Hz, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,64 – 1,43 (m, 4H), 1,29 (dt, <i>J</i> = 12,6, 9,3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 493,4 (M+H)
I-199	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 6H), 1,35 – 1,06 (m, 5H), 0,99 – 0,82 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 495,4 (M+H)
I-76	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 4H), 7,34 – 7,20 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 4,11 – 3,90 (m, 4H), 3,80 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 1,45 – 1,23 (m, 2H), 1,22 – 1,06 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 619,2 (M+H)
I-112	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 604,0 (M+H)
I-26	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (dt, <i>J</i> = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 4,87 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 3H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,21 – 1,06 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 585,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-135b	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 4,85 – 4,69 (m, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 4H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,53 – 1,43 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 551,4 (M+H)
I-135a	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 2H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,58 – 2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 551,4 (M+H)
I-230	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,29 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,81 – 4,63 (m, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 4,18 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,38 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 429,4 (M+H)
I-12a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 – 7,16 (m, 3H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 4H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 552,4 (M+H)
I-12b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 – 7,15 (m, 3H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,85 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 4H), 1,35 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 552,4 (M+H)
I-217	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 443,5 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-15a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,79 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 9,6, 7,0 Hz, 2H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 572,4 (M+H)
I-15b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,39 – 7,21 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,79 – 4,63 (m, 1H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 572,4 (M+H)
I-6a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 552,2 (M+H)
I-6b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 – 7,21 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,80 – 4,60 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 1H), 1,34 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 552,2 (M+H)
I-251a	(400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,99 – 2,81 (m, 2H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,35 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 644,5 (M+H)
I-251b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 644,5 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-259a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,70 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,25 – 3,03 (m, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 2H), 2,67 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 1,22 – 1,05 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 660,4 (M+H)
I-259b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 3H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,84 – 3,72 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,99 – 2,80 (m, 3H), 2,69 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,16 – 1,06 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 660,3 (M+H)
I-8a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 2,88 – 2,63 (m, 2H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,20 – 1,08 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 568,4 (M+H)
I-8b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,36 – 7,21 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,69 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,23 – 1,09 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 568,4 (M+H)
I-197	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,58 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,71 (q, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,33 – 1,23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 453,5 (M+H)
I-139	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,34 – 7,17 (m, 10H), 6,39 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,95 (dd, <i>J</i> = 9,8, 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,29 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-234	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 – 8,88 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 425,4 (M+H)
I-223	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 427,5 (M+H)
I-18	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,5, 2,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,11 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 617,3	FA: <i>m/z</i> = 617,3 (M+H)
I-18a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 617,4 (M+H)
I-18b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 617,4 (M+H)
I-10	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (app d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (app d, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,71 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,53 – 4,42 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,36 – 2,12 (m, 2H), 1,21 – 1,11 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 633,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-10a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,70 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,70 (q, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,21 – 1,10 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 632,9 (M+H)
I-10b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,47 (p, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,7 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,71 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,12 (m, 2H), 1,20 – 1,07 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 632,9 (M+H)
I-280	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 7,6, 5,5 Hz, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,37 (q, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 4,89 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,94 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 1,77 (dd, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 547,2 (M+H)
I-280a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 547,2 (M+H)
I-280b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 547,1 (M+H)
I-272a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,30 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 529,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-272b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 529,2 (M+H)
I-270	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,82 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563,2 (M+H)
I-270a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,76 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,09 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563,2 (M+H)
I-270b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563,1 (M+H)
I-257	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,2 (M+H)
I-257b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-261b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 565,1 (M+H)
I-259	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 – 8,58 (m, 2H), 8,30 – 8,22 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,71 – 3,65 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,29 – 2,10 (m, 2H), 1,19 – 1,07 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 658,1 (M+H)
I-251	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 3H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,02 – 2,82 (m, 2H), 2,69 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 642,1 (M+H)
I-333	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 6H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 2,51 (dt, <i>J</i> = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 535,1 (M+H)
I-332	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 4,34 – 4,05 (m, 7H), 2,51 (dt, <i>J</i> = 13,8, 7,7 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,91 (dt, <i>J</i> = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 535,2 (M+H)
I-299	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,96 (s, 0,5H), 8,95 (s, 0,5H), 8,58 (s, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,16 – 2,94 (m, 2H), 2,91 – 2,78 (m, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-299a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,12 – 2,91 (m, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 13,9, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,14 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 7,4, 4,4 Hz, 1H), 1,89 (dt, <i>J</i> = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582,1 (M+H)
I-299b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,13 – 2,93 (m, 2H), 2,83 (dt, <i>J</i> = 16,2, 4,4 Hz, 1H), 2,49 (dt, <i>J</i> = 13,4, 7,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,15 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 7,3, 4,2 Hz, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582,1 (M+H)
I-271a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 3H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 20,5, 5,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (dt, <i>J</i> = 15,0, 7,1 Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563,1 (M+H)
I-256	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,12 (dt, <i>J</i> = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,12 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545,5 (M+H)
I-256a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,10 (ddd, <i>J</i> = 15,9, 9,8, 5,5 Hz, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (dt, <i>J</i> = 14,5, 7,8 Hz, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 7,3, 4,1 Hz, 1H), 1,88 (dt, <i>J</i> = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 1,39 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545,2 (M+H)
I-256b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 1,88 (dt, <i>J</i> = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-250	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (s, 0,5H), 8,60 (s, 0,5H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 4,00 – 3,87 (m, 3H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 561,5 (M+H)
I-250a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 4,00 – 3,86 (m, 3H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (dt, <i>J</i> = 13,0, 8,4 Hz, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 1,34 (dt, <i>J</i> = 13,2, 8,7 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 561,2 (M+H)
I-250b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 1,88 (dt, <i>J</i> = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 561,2 (M+H)
I-319	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 3H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 1H), 1,53 – 1,38 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578,4 (M+H)
I-283	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,15 – 2,90 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 530,4 (M+H)
I-283a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 3,10 – 2,81 (m, 3H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 13,9, 7,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,14 (ddd, <i>J</i> = 12,5, 7,4, 4,4 Hz, 1H), 1,89 (dt, <i>J</i> = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 530,6 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-283b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 3,10 – 2,82 (m, 3H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 14,0, 7,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 530,6 (M+H)
I-116	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 14,1, 7,7 Hz, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 4H), 2,06 (s, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 5H), 1,56 (s, 4H), 1,48 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 549,2 (M+H)
I-166	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 2,51 (dt, <i>J</i> = 14,0, 7,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,97 – 1,57 (m, 7H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,1 Hz, 1H), 1,34 – 1,16 (m, 4H), 1,10 – 0,96 (m, 2H), 0,87 – 0,76 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 551,2 (M+H)
I-238	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 2,51 (dt, <i>J</i> = 13,8, 7,7 Hz, 1H), 2,31 – 2,07 (m, 4H), 2,05 – 1,79 (m, 3H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 1H), 0,52 – 0,44 (m, 1H), 0,43 – 0,30 (m, 3H)	FA: <i>m/z</i> = 509,1 (M+H)
I-58	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,00 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,89 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503,3 (M+H)
I-58a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 13,2, 8,8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503,5 (M+H)
I-58b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 13,2, 8,8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503,5 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-212	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,52 (dt, <i>J</i> = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,44 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 427,4 (M+H)
I-206	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 2,52 (dt, <i>J</i> = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,44 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,2, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 413,2 (M+H)
I-220	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,48 – 1,39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 397,3 (M+H)
I-216	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,6 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 413,2 (M+H)
I-208	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 2H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 3H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,47 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 487,4 (M+H)
I-189	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 – 7,41 (m, 4H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 1,91 (dt, <i>J</i> = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 609,1 (M+H)
I-122	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 2,56 – 2,39 (m, 1H), 2,25 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 625,1 (M+H)
I-277b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 4H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,71 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,87 – 0,82 (m, 2H), 0,56 – 0,44 (m, 2H).	FA: <i>m/z</i> = 585,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-277a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 4H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,89 – 0,82 (m, 2H), 0,56 – 0,45 (m, 2H).	FA: m/z = 585,3 (M+H)
I-277	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 1H), 4,22 – 4,06 (m, 4H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,23 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,86 – 0,79 (m, 2H), 0,55 – 0,44 (m, 2H).	FA: m/z = 585,5 (M+H)
I-329	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,23 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 4H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,86 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,66 (s, 1H), 2,54 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H).	FA: m/z = 602,0 (M+H)
I-252a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 4H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,17 – 3,02 (m, 1H), 2,81 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H).	FA: m/z = 569,2 (M+H)
I-252b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,32 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 2H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,84 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,49 (dd, J = 14,1, 6,8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,42 (dt, J = 13,1, 9,3 Hz, 1H).	FA: m/z = 569,2 (M+H)
I-252	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,79 – 4,69 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 4H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,11 (ddd, J = 16,2, 10,1, 5,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 1H).	FA: m/z = 569,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-288	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H).	FA: m/z = 615,0 (M+H)
I-264a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,91 (ddd, J = 11,5, 10,1, 3,8 Hz, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 1H).	FA: m/z = 597,4 (M+H)
I-264b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 20,4, 5,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 11,5, 10,1, 3,9 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J = 15,7, 9,9, 6,2 Hz, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (dt, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,28 (dq, J = 12,8, 5,9 Hz, 1H), 1,59 (q, J = 11,5 Hz, 1H).	FA: m/z = 597,4 (M+H)
I-264	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,19 (ddd, J = 14,6, 6,0, 3,3 Hz, 3H), 4,09 (dd, J = 20,5, 5,0 Hz, 1H), 3,97 – 3,89 (m, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 1H).	FA: m/z = 597,2 (M+H)
I-325	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 4H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 2H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H).	FA: m/z = 565,2 (M+H)
I-282a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 4H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 1H).	FA: m/z = 599,2 (M+H)
I-282b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 4H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,53 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H).	FA: m/z = 599,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-282	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 4H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,15 – 3,01 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H).	FA: m/z = 599,4 (M+H)
I-41a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H).	FA: m/z = 593,4 (M+H)
I-41b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 4,10 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H).	FA: m/z = 593,4 (M+H)
I-154	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 593,4 (M+H)
I-110	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 15,6, 7,7 Hz, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J = 17,9, 16,8, 6,2 Hz, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,61 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,55 – 1,16 (m, 4H).	FA: m/z = 623,5 (M+H)
I-103	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,80 (dd, J = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 4,32 – 4,01 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,43 (dd, J = 21,5, 9,9 Hz, 1H).	FA: m/z = 579,3 (M+H)
I-9a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 573,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-141	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,92 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 4,77 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,0 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,40 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,1 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 503,3 (M+H)
I-9b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,1 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 3H), 2,48 (dd, <i>J</i> = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 2,26 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,91 (dd, <i>J</i> = 7,2, 4,7 Hz, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 573,1 (M+H)
I-207	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 571,0 (M+H)
I-90a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587,1 (M+H)
I-90b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587,1 (M+H)
I-90	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587,1 (M+H)
I-11a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 553,1 (M+H)
I-11b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 553,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-11	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 4,81 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,08 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,34 (m, 2H).	FA: m/z = 553,1 (M+H)
I-100	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: m/z = 549,1 (M+H)
I-102a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 587,1 (M+H)
I-102b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 3H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,30 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,13 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H).	FA: m/z = 587,1 (M+H)
I-102	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H).	FA: m/z = 587,1 (M+H)
I-9	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H).	FA: m/z = 573,0 (M+H)
I-168	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,85 – 4,78 (m, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,03 – 2,92 (m, 4H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,41 (m, 1H).	FA: m/z = 550,1 (M+H)
I-41	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 5,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,16 – 1,98 (m, 3H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H).	FA: m/z = 593,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-181	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00 (t, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,82 (q, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,17 (qd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 14,3, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,15 (ddd, <i>J</i> = 12,5, 7,6, 4,4 Hz, 1H), 1,90 (dt, <i>J</i> = 13,5, 7,6 Hz, 1H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,1 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 587,2 (M+H)
I-203	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,85 – 4,79 (m, 1H), 4,18 (td, <i>J</i> = 10,7, 10,3, 5,8 Hz, 3H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 14,2, 7,8 Hz, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,91 (dt, <i>J</i> = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 1,44 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,0 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 607,1 (M+H)
I-143	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (ddd, <i>J</i> = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 4,80 (p, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,26 (tq, <i>J</i> = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 2,15 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 7,3, 4,3 Hz, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 555,0 (M+H)
I-28	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 4H), 4,77 (p, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,17 (dddt, <i>J</i> = 15,9, 9,7, 7,1, 3,5 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,24 (dt, <i>J</i> = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,13 (ddt, <i>J</i> = 12,5, 8,5, 4,6 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,56 – 1,42 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 571,2 (M+H)
I-28b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,15 (tt, <i>J</i> = 9,8, 5,2 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (dt, <i>J</i> = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,12 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 7,6, 4,6 Hz, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 13,1, 9,1 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 571,1 (M+H)
I-28a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 4,77 (q, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,25 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 571,0 (M+H)
I-68	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,56 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,69 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 4,76 (p, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,16 (ddtd, <i>J</i> = 13,3, 9,7, 7,1, 6,3, 3,8 Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (dq, <i>J</i> = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,12 (ddt, <i>J</i> = 12,3, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,53 – 1,48 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 537,0 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-137	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 4,77 (p, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (qd, <i>J</i> = 9,8, 5,8 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (dd, <i>J</i> = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,25 (dt, <i>J</i> = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 2,14 (ddd, <i>J</i> = 12,5, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 522,2 (M+H)
I-69	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,58 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 12,6, 7,8 Hz, 2H), 7,78 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 1H), 4,77 (p, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (dddt, <i>J</i> = 15,9, 9,7, 7,0, 3,4 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,47 (dq, <i>J</i> = 15,6, 8,0 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,13 (ddt, <i>J</i> = 12,4, 8,3, 4,8 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 606,0 (M+H)
I-145	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,17 (qd, <i>J</i> = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,14 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,90 (dt, <i>J</i> = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 589,0 (M+H)
I-65	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 13,8, 5,9 Hz, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,31 – 4,04 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,55 – 2,36 (m, 4H), 2,35 – 2,23 (m, 4H), 1,69 – 1,51 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 519,2 (M+H)
I-292a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 544,5 (M+H)
I-292b	RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 7,13 – 7,01 (m, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 3H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 – 2,40 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 544,5	FA: <i>m/z</i> = 544,5 (M+H)
I-247a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 4,02 – 3,83 (m, 2H), 3,18 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 1,44 – 1,27 (m, 2H).	FA: <i>m/z</i> = 640,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-247b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 – 8,62 (m, 1H), 8,59 – 8,50 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,62 – 4,49 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,18 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 1,41 – 1,26 (m, 2H).	FA: m/z = 640,4 (M+H)
I-248a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,17 – 2,91 (m, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H).	FA: m/z = 624,1 (M+H)
I-248b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 1H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H).	FA: m/z = 624,1 (M+H)
I-261a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 4H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H)	FA: m/z = 565,3 (M+H)
I-261b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,86 – 4,72 (m, 1H), 4,27 – 4,04 (m, 4H), 3,98 – 3,84 (m, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H).	FA: m/z = 565,3 (M+H)
I-263a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,32 – 4,07 (m, 3H), 3,40 – 3,23 (m, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,39 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 578,4 (M+H)
I-263b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 3,41 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,38 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H).	FA: m/z = 578,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-306	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,32 (m, 1H).	FA: m/z = 592,4 (M+H)
I-322	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,55 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,31 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,63 – 2,46 (m, 4H), 2,36 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H).	FA: m/z = 564,1 (M+H)
I-261	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,06 (m, 4H), 3,99 – 3,83 (m, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 1H), 2,62 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,54 – 1,34 (m, 1H).).	FA: m/z = 565,3 (M+H)
I-149	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,84 – 4,69 (m, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 3H), 2,57 – 2,38 (m, 1H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,46 – 1,32 (m, 1H).	FA: m/z = 609,3 (M+H)
I-63	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,32 – 4,07 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,58 – 2,38 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,31 (m, 1H).	FA: m/z = 603,3 (M+H)
I-240	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,31 – 4,08 (m, 3H), 2,61 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H),	FA: m/z = 457,3 (M+H)
I-142	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 4H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,60 – 2,39 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 553,3 (M+H)
I-229	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 1H).	FA: m/z = 441,0 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-85	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (td, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,57 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 569,2 (M+H)
I-86	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 – 7,67 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H).	FA: m/z = 573,1 (M+H)
I-40	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 1H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,87 – 4,71 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 2,57 – 2,43 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,55 – 1,35 (m, 1H).	FA: m/z = 591,1 (M+H)
I-48	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,10 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 2,60 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,33 (m, 1H).	FA: m/z = 591,1 (M+H)
I-136	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 5,08 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 3H), 3,10 (dd, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,64 – 2,42 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,35 (m, 1H).	FA: m/z = 553,5 (M+H)
I-16a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H).	FA: m/z = 618,9 (M+H)
I-16b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,31 – 4,07 (m, 3H), 2,59 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 618,9 (M+H)
I-138	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29 – 4,11 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H),	FA: m/z = 552,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-183	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 2H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,30 – 4,13 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (s, 4 H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 533,2 (M+H)
I-83	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,66 – 6,52 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,27 – 4,11 (m, 3H), 3,40 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,62 – 2,43 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,58 – 1,35 (m, 1H).	FA: m/z = 564,2 (M+H)
I-114	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (d, J = 24,8 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 11,2, 4,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H).	FA: m/z = 528,1 (M+H)
I-108	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 – 8,42 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 42,0, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 18,2, 1,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 3H), 3,37 – 3,27 (m, 2H), 3,06 – 2,88 (m, 2H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H).	FA: m/z = 503,2 (M+H)
I-196		FA: m/z = 495,0 (M+H)
I-66	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,22 – 6,14 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H).	FA: m/z = 513,0 (M+H)
I-146	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 – 8,55 (m, 2H), 7,70 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,10 (m, 4H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,29 – 4,11 (m, 3H), 3,33 (m, 2 H), 3,04 – 2,91 (m, 2H), 2,61 – 2,44 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,51 – 1,35 (m, 1H).	FA: m/z = 537,3 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-119	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 3,4, 1,3 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 2,62 – 2,43 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,53 – 1,38 (m, 1H).	FA: m/z = 547,1 (M+H)
I-43	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,41 (br, 2H), 4,87 – 4,68 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,63 – 2,49 (m, 1H), 2,42 – 2,27 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,54 – 1,37 (m, 1H).	FA: m/z = 523,2 (M+H)
I-253	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 – 8,10 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (br s, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 1H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 1H), 4,09 – 4,03 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 1H)	FA: m/z = 599,1 (M+H)
I-253a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,19 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,81 (m, 1H), 2,48 (dt, J = 13,9, 7,8 Hz, 1H), 2,33 – 2,18 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,88 (dt, J = 13,6, 7,3 Hz, 1H), 1,39 (dt, J = 12,9, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 599,1 (M+H)
I-253b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 3H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 3,19 – 2,96 (m, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,48 (dt, J = 13,9, 7,8 Hz, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,88 (dt, J = 13,6, 7,3 Hz, 1H), 1,39 (dt, J = 12,9, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 599,1 (M+H)
I-291	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,53 – 2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H)	FA: m/z = 560,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-291a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (br s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 1,93 (ddd, <i>J</i> = 11,7, 7,5, 3,3 Hz, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,25 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 560,2 (M+H)
I-291b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (br s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,91 – 4,82 (m, 2H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,83 (ddd, <i>J</i> = 11,6, 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,92 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,24 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,3 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 560,2 (M+H)
I-317	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,97 – 1,90 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,1 (M+H)
I-307	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578,4 (M+H)
I-307a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (br s, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,96 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,3, 3,7 Hz, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-307b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (br s, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,56 – 2,52 (m, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,73 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 1,27 (dt, <i>J</i> = 12,3, 9,1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578,4 (M+H)
I-274	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 – 7,40 (br s, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,93 – 2,65 (m, 4H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,26 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564,4 (M+H)
I-274a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,12 (m, 4H), 6,87 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 2H), 3,11 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,64 (m, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,94 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,28 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564,4 (M+H)
I-274b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,08 (m, 4H), 6,87 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,93 – 4,84 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,12 – 2,93 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 3H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,96 (ddd, <i>J</i> = 11,7, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 564,4 (M+H)
I-334	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (br s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,79 (m, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 664,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-311b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (br s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,85 (m, 2H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,89 (ddd, <i>J</i> = 11,9, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,34 – 1,26 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 612,3(M+H)
I-311a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (br s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,13 – 2,97 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,94 (ddd, <i>J</i> = 11,7, 7,4, 3,6 Hz, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,25 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 612,3 (M+H)
I-255b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,23 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,83 (m, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,33 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 598,3 (M+H)
I-255a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 2H), 3,23 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,82 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,16 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 598,2 (M+H)
I-349	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 3,08 – 2,86 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 2H), 2,32 – 2,07 (m, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 549,0 (M+H)
I-349a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 3,08 – 2,87 (m, 2H), 2,65 – 2,45 (m, 2H), 2,32 – 2,10 (m, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 549,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-349b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,08 – 2,85 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 2H), 2,32 – 2,09 (m, 3H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 548,9 (M+H)
I-300a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 4H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 4H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,51 – 1,39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580,4 (M+H)
I-300b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 – 4,13 (m, 4H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 4H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,52 – 1,40 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580,4 (M+H)
I-268	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 4H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 611,1 (M+H)
I-268a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,13 – 3,90 (m, 4H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 611,2 (M+H)
I-268b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 3,90 (m, 4H), 3,86 – 3,76 (m, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 611,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-286	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 – 4,84 (m, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 3,98 – 3,80 (m, 3H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582,1 (M+H)
I-286a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,81 (m, 3H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,30 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580,1 (M+H)
I-286b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 3H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 580,1 (M+H)
I-297	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 1H), 4,18 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 3H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 614,1 (M+1)
I-297a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 3H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,29 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 614,1 (M+H)
I-297b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 1H), 4,17 – 3,88 (m, 5H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 615,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-303	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 3H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 3H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 2,99 – 2,78 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 597,1 (M+H)
I-341	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 3H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,87 – 2,65 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,37 – 1,24 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 575,3 (M+H)
I-339	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,72 – 4,53 (m, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,76 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 576,3 (M+H)
I-339a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 576,3 (M+H)
I-339b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,28 – 1,17 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 576,3 (M+H)
I-79	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,26 (dt, <i>J</i> = 12,6, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 507,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-87	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,40 – 7,22 (m, 6H), 6,49 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, <i>J</i> = 12,8, 5,8 Hz, 1H), 3,69 (dd, <i>J</i> = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 489,4 (M+H)
I-236	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,78 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 2,35 – 2,13 (m, 2H), 1,18 (dt, <i>J</i> = 12,1, 8,8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 508,9 (M+H)
I-158	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,60 (td, <i>J</i> = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 13,3, 8,6 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 509,4 (M+H)
I-134	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,16 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 13,3, 8,6 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 475,4 (M+H)
I-150	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,44 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 0,82 – 0,76 (m, 2H), 0,67 – 0,60 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 527,1 (M+H)
I-144	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,11 (m, 10H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 5H), 3,99 (s, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,08 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,4 (M+H)
I-218	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,10 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 479,1 (M+H)
I-172	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,83 – 1,56 (m, 4H), 1,49 – 1,37 (m, 2H), 1,33 – 0,96 (m, 5H)	FA: <i>m/z</i> = 545,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-226	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,99 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 4H)	FA: <i>m/z</i> = 477,1 (M+H)
I-242	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 475,1 (M+H)
I-215	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537,4 (M+H)
I-56	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 – 7,23 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 2,57 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 539,0 (M+H)
I-211	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 463,2 (M+H)
I-228	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,93 (t, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 4H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 518,1 (M+H)
I-224	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,65 (t, <i>J</i> = 11,4 Hz, 2H), 2,57 – 2,45 (m, 2H), 2,34 – 2,12 (m, 2H), 1,96 – 1,71 (m, 6H), 1,50 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 532,2 (M+H)
I-117a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 4H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,32 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 539,1 (M+H)
I-117b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 4H), 2,55 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,48 – 1,35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 540,1 (M+H)
I-117	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,30 – 4,06 (m, 4H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-106a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 – 7,08 (m, 5H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 4H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503,1 (M+H)
I-106b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,15 (m, 5H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 4H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503,4 (M+H)
I-106	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 5H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 4H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503,3 (M+H)
I-59	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,78 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 4H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 569,1 (M+H)
I-52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 582,9 (M+H)
I-20a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,20 (tt, <i>J</i> = 15,9, 7,8 Hz, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,84 (m, 3H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 12,6, 9,2 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579,4 (M+H)
I-20b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 4,69 (dq, <i>J</i> = 16,2, 8,3 Hz, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,39 (dt, <i>J</i> = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 3H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,36 – 1,19 (m, 2H)	FA: <i>m/z</i> = 579,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-49	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,28 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,80 – 4,67 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,45 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 619,2 (M+H)
I-67	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 5H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 4,5, 0,8 Hz, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 2H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 601,2 (M+H)
I-89	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (br s, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 4H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 542,9 (M+H)
I-111	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 2H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (br s, 2H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 4H), 2,56 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)	FA: <i>m/z</i> = 531,1 (M+H)
I-45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (br s, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 3H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35 – 2,20 (m, 4H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 517,1 (M+H)
I-123	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (br s, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 2H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 519,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-115	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,39 (br s, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,79 – 4,62 (br s, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 1H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 12,7, 5,8 Hz, 1H), 3,69 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 2,28 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,13 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 505,4 (M+H)
I-60	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (br s, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 6,96 (m, 3H), 4,89 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,5, 6,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 3H), 2,36 – 2,20 (m, 4H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 503,1 (M+H)
I-70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 4H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 513,2 (M+H)
I-104	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,88 – 1,69 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 557,2 (M+H)
I-167	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 2H), 4,29 – 4,12 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,53 – 1,36 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 544,3 (M+H)
I-91	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 6,96 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,35 – 3,99 (m, 4H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,54 – 1,36 (m, 1H).	FA: <i>m/z</i> = 504,8 (M+H)
I-61		FA: <i>m/z</i> = 540,8 (M+H)
I-193		FA: <i>m/z</i> = 480,9 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-155		FA: m/z = 556,8 (M+H)
I-173		FA: m/z = 510,9 (M+H)
I-210		FA: m/z = 523,8 (M+H)
I-185		FA: m/z = 513,9 (M+H)
I-113		FA: m/z = 554,8 (M+H)
I-84		FA: m/z = 540,8 (M+H)
I-81		FA: m/z = 534,8 (M+H)
I-204		FA: m/z = 493,9 (M+H)
I-192		FA: m/z = 529,3 (M+H)
I-241		FA: m/z = 573,3 (M+H)
I-222		FA: m/z = 518,3 (M+H)
I-219		FA: m/z = 480,3 (M+H)
I-187		FA: m/z = 530,1 (M+H)
I-225		FA: m/z = 510,3 (M+H)
I-168		FA: m/z = 550,1 (M+H)
I-324	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 – 7,11 (m, 3H), 6,86 – 6,79 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,29 – 4,12 (m, 4H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 1H)	AA: m/z = 556,2 (M+H)
I-313	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 4H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 4H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 1H)	AA: m/z = 570,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-301b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 4H), 3,96 (d, <i>J</i> = 12,1, 7,6, 5,1 Hz, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,61 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 565,1 (M+H)
I-301a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 3H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,04 – 2,83 (m, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 565,1 (M+H)
I-301	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,28 – 4,08 (m, 4H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 565,1 (M+H)
I-289b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 1H), 6,08 – 5,95 (m, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,34 – 4,07 (m, 5H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 601,1 (M+H)
I-289a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,06 – 5,97 (m, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,35 – 4,08 (m, 5H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 601,1 (M+H)
I-289	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,03 – 5,95 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,32 – 4,05 (m, 5H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 601,1 (M+H)
I-254b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 531,6 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-254a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 531,5 (M+H)
I-254	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 3H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,27 – 4,05 (m, 4H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 531,1 (M+H)
I-257a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,77 – 6,69 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 4H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,15 – 2,98 (m, 1H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 4H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,33 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 579,1 (M+H)
I-308	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 – 8,17 (m, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 7,01 – 6,93 (m, 1H), 5,14 – 5,04 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 451,5 (M+H)
I-304	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,35 – 7,17 (m, 4H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 3H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 2,58 – 2,41 (m, 4H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 563 (M-H)
I-284b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 4H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 598 (M+H)
I-284a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,01 – 4,91 (m, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 4H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 600 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-335	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> 4) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,93 – 2,74 (m, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 1,99 – 1,71 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 1H)	FA: m/z = 563,5 (M+H)
I-335a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> 4) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,78 (m, 4H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	FA: m/z = 563 (M+H)
I-335b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> 4) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,95 – 6,89 (m, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 3H), 2,95 – 2,78 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 2,02 – 1,75 (m, 4H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)	FA: m/z = 563 (M+H)
I-309	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> 4) δ 8,73 – 8,68 (m, 1H), 8,58 – 8,53 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 5,93 – 5,86 (m, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,26 – 4,01 (m, 7H), 2,56 – 2,44 (m, 4H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 4H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	AA: m/z = 549,2 (M+H)
I-296	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> 4) δ 8,72 – 8,66 (m, 1H), 8,58 – 8,52 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 4,24 – 3,90 (m, 6H), 2,56 – 2,43 (m, 4H), 2,31 – 2,19 (m, 4H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	AA: m/z = 549,1 (M+H)
I-227	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> 4) δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 3H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,66 – 2,46 (m, 3H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,21 – 2,03 (m, 7H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H)	AA: m/z = 592,1 (M+H)
I-38	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> 4) δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 1H)	AA: m/z = 578,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-27a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 4,64 – 4,53 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,43 – 1,32 (m, 1H)	FA: m/z = 614,3 (M+H)
I-50	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 0,68 – 0,48 (m, 4H)	FA: m/z = 579,1 (M+H)
I-99	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 – 8,72 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,02 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,65 – 1,33 (m, 2H)	FA: m/z = 633,4 (M+H)
I-62	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 – 8,72 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,02 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,65 – 1,33 (m, 2H)	FA: m/z = 615,1 (M+H)
I-101	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,64 – 8,59 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 2H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 1H)	FA: m/z = 587,2 (M+H)
I-337	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 – 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,17 (m, 5H), 3,33 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).	AA: m/z = 603,0 (M+H)
I-320	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,58 (amplo, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 1H).	AA: m/z = 581 (M+H)
I-320a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,19 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,94 – 2,78 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,58 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 581 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-320b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 3,11 – 3,03 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	AA: m/z = 581 (M+H)
I-278	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,44 – 4,25 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,93 – 2,76 (m, 2H), 2,59 – 2,45 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-278a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,69 – 4,50 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-278b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 2H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-310	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,29 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 5,15 (dd, <i>J</i> = 12,5, 1,9 Hz, 1H), 4,77 (q, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 3H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-310a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,28 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,3 Hz, 1H), 5,14 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,26 – 4,05 (m, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-310b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,28 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,2 Hz, 1H), 5,13 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 3H), 2,55 – 2,36 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-336	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,05 (m, 4H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,53 – 2,40 (m, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,41 – 1,30 (m, 1H).	AA: m/z = 698 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-327	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 3H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,42 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 599 (M+H)
I-321	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,26 – 4,08 (m, 3H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 3,01 – 2,65 (m, 4H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,49 – 1,39 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 578 (M+H)
I-318	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 – 8,46 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 3H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 3H), 3,18 – 2,91 (m, 4H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,44 – 1,40 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 544 (M+H)
I-331	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 – 8,60 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 4,82 – 4,71 (m, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 3H), 2,52 – 2,49 (m, 3H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,12 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 574 (M+H)
I-287	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,91 – 5,78 (m, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 4H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,52 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 566 (M+H)
I-287a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,90 – 5,76 (m, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 4H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 566 (M+H)
I-287b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 4H), 3,91 – 3,73 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,39 – 1,26 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 566 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-305	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,08 – 2,93 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 566(M+H)
I-305a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-305b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-315	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 3H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 620 (M+H)
I-275	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-285	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 – 8,27 (m, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-285b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,83 – 4,68 (m, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 4H), 4,03 – 3,85 (m, 1H), 3,19 – 3,02 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-285a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 4H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-342	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 – 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 2H), 4,26 – 4,14 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 545 (M+H)
I-269	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 4H), 3,98 – 3,84 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 4H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,32 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 4H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-2	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 3H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 574 (M+H)
I-36	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (amplo, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,91 (dd, <i>J</i> = 13,7, 7,4 Hz, 1H), 1,51 – 1,38 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 538 (M+H)
I-31	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, <i>J</i> = 14,9, 7,1 Hz, 1H), 4,18 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,27 (dd, <i>J</i> = 17,4, 9,7 Hz, 3H), 2,78 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,50 (dt, <i>J</i> = 22,7, 8,9 Hz, 2H), 2,38 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 2,03 (d, <i>J</i> = 19,0 Hz, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 594 (M+H)
I-151b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,87 – 4,72 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,44 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 539,1 (M+H)
I-151a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,19 (qd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,45 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 539,1 (M+H)
I-151	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,19 (qd, <i>J</i> = 9,8, 6,0 Hz, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,45 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 539,1 (M+H)
I-95	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,30 – 4,07 (m, 3H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33 – 2,08 (m, 2H), 1,91 (ddd, <i>J</i> = 13,4, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 586,1 (M+H)
I-2a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,57 – 2,41 (m, 1H), 2,21 (dd, <i>J</i> = 46,9, 5,5 Hz, 2H), 1,92 (dt, <i>J</i> = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 574,0 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-2b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,59 – 2,41 (m, 1H), 2,21 (dd, <i>J</i> = 46,9, 5,5 Hz, 2H), 1,92 (dt, <i>J</i> = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 574,0 (M+H)
I-174	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 3H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,28 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 2,17 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 1,92 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 3H), 1,52 – 1,34 (m, 3H).	AA: m/z = 547,1 (M+H)
I-195	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,27 (dt, <i>J</i> = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,17 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 7,5, 4,3 Hz, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 2H), 1,44 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,2 Hz, 1H), 1,01 (dd, <i>J</i> = 27,3, 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	AA: m/z = 505,1 (M+H)
I-54	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,8, 1,1 Hz, 2H), 7,68 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 4,80 (dd, <i>J</i> = 19,9, 12,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 3H), 2,50 (t, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,45 (s, 1H).	AA: m/z = 598,0 (M+H)
I-1a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,67 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, <i>J</i> = 14,6, 8,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,38 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,38 (dt, <i>J</i> = 13,1, 8,7 Hz, 1H).	AA: m/z = 614,0 (M+H)
I-1b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,67 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, <i>J</i> = 14,6, 8,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,38 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (dt, <i>J</i> = 13,1, 8,7 Hz, 1H).	AA: m/z = 614,0 (M+H)
I-21	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> = 3,3, 0,6 Hz, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,27 (dt, <i>J</i> = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,44 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 529,1 (M+H)
I-29	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,18 (tt, <i>J</i> = 8,1, 4,2 Hz, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540,0 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-29a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,18 (tt, <i>J</i> = 8,1, 4,2 Hz, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,45 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540,1 (M+H)
I-29b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,18 (tt, <i>J</i> = 8,1, 4,2 Hz, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540,1 (M+H)
I-5	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,19 (tt, <i>J</i> = 15,8, 7,8 Hz, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,27 (td, <i>J</i> = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 4H), 1,43 (ddd, <i>J</i> = 14,5, 9,2, 4,5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553,1 (M+H)
I-5a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,19 (tt, <i>J</i> = 15,8, 7,8 Hz, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,27 (td, <i>J</i> = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 4H), 1,47 (ddd, <i>J</i> = 14,5, 9,2, 4,5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553,1 (M+H)
I-5b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,19 (tt, <i>J</i> = 15,8, 7,8 Hz, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,27 (td, <i>J</i> = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 4H), 1,46 (ddd, <i>J</i> = 14,5, 9,2, 4,5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553,1 (M+H)
I-47	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 4,07 (ddd, <i>J</i> = 21,1, 9,0, 5,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (td, <i>J</i> = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 1H).	AA: m/z = 552,1 (M+H)
I-47a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 4,07 (ddd, <i>J</i> = 21,1, 9,0, 5,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (td, <i>J</i> = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 1H).	AA: m/z = 552,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-47b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 4,07 (ddd, <i>J</i> = 21,1, 9,0, 5,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (td, <i>J</i> = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,35 – 1,28 (m, 1H).	AA: m/z = 552,1 (M+H)
I-15	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 4,19 (qd, <i>J</i> = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 572,1 (M+H)
I-3	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 4H), 1,42 (dtd, <i>J</i> = 12,8, 9,2, 3,4 Hz, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-3a	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,03 (m, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,78 (m, 4H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-3b	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,03 (m, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,79 (m, 4H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-153	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 3H), 2,48 – 2,33 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,81 (dd, <i>J</i> = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)
I-2a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,57 – 2,41 (m, 1H), 2,21 (dd, <i>J</i> = 46,9, 5,5 Hz, 2H), 1,92 (dt, <i>J</i> = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 574,0 (M+H)
I-153a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 4,13 (qd, <i>J</i> = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 7H), 2,09 (ddd, <i>J</i> = 19,0, 12,1, 7,4 Hz, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,37 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-153b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 4,13 (qd, <i>J</i> = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 7H), 2,09 (ddd, <i>J</i> = 19,0, 12,1, 7,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,39 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)
I-164	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,82 (dd, <i>J</i> = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, <i>J</i> = 9,9, 5,9 Hz, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,18 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,92 (dd, <i>J</i> = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 1,46 (dt, <i>J</i> = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 579,0 (M+H)
I-36a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, <i>J</i> = 9,9, 5,8 Hz, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,29 (dt, <i>J</i> = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,17 (ddd, <i>J</i> = 12,6, 11,2, 7,4 Hz, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 538,1 (M+H)
I-36b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, <i>J</i> = 9,9, 5,8 Hz, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,29 (dt, <i>J</i> = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,17 (ddd, <i>J</i> = 12,6, 11,2, 7,4 Hz, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H).	AA: m/z = 538,1 (M+H)
I-17	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 1H), 4,17 (qd, <i>J</i> = 9,8, 5,8 Hz, 3H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 14,4, 9,3, 5,6 Hz, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 583,0 (M+H)
I-4	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,40 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)
I-4a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-4b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,42 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)
I-237	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,84 (d, 1H) 4,90 – 4,82 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 3H), 2,48 (m, 1H) 2,36 (s, 3H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H).	AA: m/z = 493,1 (M+H)
I-231	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 12,4, 10,9, 7,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,43 (dt, J = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 479,1 (M+H)
I-51	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 4H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H).	AA: m/z = 537,1 (M+H)
I-73a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,97 – 1,92 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-73b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,23 – 4,03 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,88 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-314		FA: m/z = 579,4 (M+H)
I-178	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (dd, J = 29,4, 15,7 Hz, 2H), 7,72 – 7,46 (m, 2H), 7,36 – 7,24 (m, 3 H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,34 – 4,12 (m, 3H), 3,07 – 2,91 (m, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,57 – 1,34 (m, 2H)	AA: m/z = 537,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-6	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 3H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 4H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,90 (ddd, <i>J</i> = 20,4, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	FA: m/z = 552,2 (M+H)
I-8	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 8,67 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 4,86 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,72 (t, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,78 (q, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,17 – 1,11 (m, 1H)	FA: m/z = 568,2 (M+H)
I-12	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (s, 2H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,25 (dt, <i>J</i> = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 4,88 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,13 – 2,70 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,11 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 1,95 (td, <i>J</i> = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 4H), 1,31 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 552,3 (M+H)
I-14a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 – 7,30 (br s, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,85 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,70 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,47 (p, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,70 (q, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 2,77 – 2,54 (br s, 2H), 2,28 (dt, <i>J</i> = 12,7, 8,3 Hz, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,16 (dt, <i>J</i> = 12,7, 8,8 Hz, 1H)	
I-14b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 – 8,36 (br s, 2H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (br s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,95 – 4,81 (br s, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,7 Hz, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 2,28 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,19 – 1,14 (m, 1H)	
I-135	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 4,88 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,26 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (td, <i>J</i> = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: m/z = 551,4 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-347	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 559,2 (M+H)
I-346	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 4H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,59 – 2,42 (m, 6H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)	FA: <i>m/z</i> = 573,2 (M+H)
I-1	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 3H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,64 – 4,54 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,37 – 3,30 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,42 – 1,31 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 616,0 (M+H)
I-29	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,43 (m, 1H)	
I-233	¹ H RMN (400 MHz, Clorofórmio- <i>d</i>) δ 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,12 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,75 – 5,58 (br s, 2H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,73 – 2,24 (m, 6H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 537,1 (M+H)
I-32a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545,5 (M+H)
I-32b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545,5 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-344	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H).	AA: <i>m/z</i> = 585,1 (M+H)
I-38a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 3H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 3H), 1,46 – 1,35 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578,1 (M+H)
I-38b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 4,82 – 4,71 (m, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,26 – 3,10 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 2,04 – 1,82 (m, 3H), 1,46 – 1,38 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 578,1 (M+H)
I-262	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 4,24 – 4,08 (m, 3H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 584,2 (M+H)
I-262a	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 8,13 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,31 – 4,14 (m, 2H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 3,73 – 3,59 (br s, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 584,2 (M+H)
I-262b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 3H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,94 – 4,81 (br s, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,30 – 4,14 (m, 2H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,80 – 3,56 (br s, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 584,2 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-265	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 2H), 4,29 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 4H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,90 (dt, <i>J</i> = 15,3, 7,7 Hz, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 564,0 (M+H)
I-265a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 2H), 4,29 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 4H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,43 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,1 Hz, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 564,0 (M+H)
I-265b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 2H), 4,29 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,6 Hz, 1H), 2,54 – 2,48 (m, 4H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 12,9, 9,1 Hz, 1H)	AA: <i>m/z</i> = 564,0 (M+H)
I-345	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,38 – 5,28 (m, 1H), 5,02 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,20 (ddd, <i>J</i> = 11,4, 5,6, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (td, <i>J</i> = 11,4, 10,8, 3,8 Hz, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,11 (ddd, <i>J</i> = 14,1, 9,7, 7,1 Hz, 1H), 1,64 (dt, <i>J</i> = 12,5, 9,8 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 792,9 (M+H)
I-356	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,71 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,42 (d, <i>J</i> =1,00 Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 4,73 - 4,85 (m, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 3,95 - 4,23 (m, 6 H) 2,45 - 2,57 (m, 4 H) 2,24 - 2,32 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 1,43 (m, 1 H)	AA: <i>m/z</i> = 563,1 (M+H)
I-356a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,70 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,73 - 4,84 (m, 1 H) 4,26 - 4,32 (m, 1 H) 4,13 - 4,23 (m, 3 H) 3,91 - 4,12 (m, 4 H) 2,44 - 2,55 (m, 4 H) 2,26 (m, 1 H) 2,12 - 2,18 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 1,41 (m, 1 H)	AA: <i>m/z</i> = 563,1 (M+H)
I-356b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,69 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 4,77 (quin, <i>J</i> =7,91 Hz, 1 H) 4,23 - 4,31 (m, 1 H) 4,11 - 4,20 (m, 3 H) 3,91 - 4,11 (m, 4 H) 2,45 - 2,54 (m, 4 H) 2,25 (m, 1 H) 2,10 - 2,16 (m, 4 H) 2,07 (s, 3 H) 1,84 - 1,95 (m, 1 H) 1,41 (m, 1 H)	AA: <i>m/z</i> = 563,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-357	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,70 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 4,07 - 4,25 (m, 4 H) 3,88 - 3,97 (m, 1 H) 2,98 - 3,07 (m, 1 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 2,47 - 2,57 (m, 1 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 2,12 - 2,23 (m, 1 H) 1,88 - 2,04 (m, 1 H) 1,39 - 1,49 (m, 1 H)	AA: m/z = 565,1 (M+H)
I-358	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,57 - 8,60 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 3 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 4,15 - 4,26 (m, 3 H) 2,48 - 2,58 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,14 - 2,37 (m, 2 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,40 - 1,51 (m, 1 H)	AA: m/z = 574,1 (M+H)
I-359a	¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> =2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> =14,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 1H);	AA: m/z = 581,1 (M+H)
I-359b	¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> =2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> =14,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 581,1 (M+H)
I-360	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 4,76 - 4,85 (m, 1 H) 4,13 - 4,26 (m, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 2,81 - 2,93 (m, 2 H) 2,42 - 2,56 (m, 4 H) 2,12 - 2,33 (m, 2 H) 2,00 (s, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 1,35 - 1,53 (m, 1 H)	FA: m/z = 576,1 (M+H)
I-361	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,64 (br s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,27 (br t, <i>J</i> =54,59 Hz, 1 H) 7,06 - 7,19 (m, 1 H) 6,78 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 4,73 - 4,83 (m, 1 H) 4,09 - 4,25 (m, 4 H) 3,87 - 3,99 (m, 1 H) 3,05 - 3,27 (m, 1 H) 2,79 (br d, <i>J</i> =16,81 Hz, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 2,39 - 2,56 (m, 1 H) 2,08 - 2,31 (m, 2 H) 1,84 - 1,97 (m, 1 H) 1,34 - 1,55 (m, 1 H)	FA: m/z = 615 (M+H)
I-362	¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 - 8,55 (m, 2H), 8,39 - 8,28 (m, 3H), 7,2 (br s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,20 - 3,74 (m, 11H, sobreposição de prótons com pico H2O ácido amplo), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,48 (m, 5H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,41 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 3H)	FA: m/z = 579,1 (M+H)

Nº. de composto	¹ H RMN	LC/MS
I-363	¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,19 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,16 - 3,13 (m, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,10 - 1,53 (m, 5H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 0,91 - 0,74 (m, 7H)	AA: <i>m/z</i> = 692,2(M+H)
I-364	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 6 H) 6,74 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,05 - 5,12 (m, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 1 H) 4,12 - 4,25 (m, 3 H) 3,92 (td, <i>J</i> =10,79, 3,76 Hz, 1 H) 3,60 (s, 2 H) 3,01 - 3,12 (m, 1 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,37 - 2,49 (m, 2 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 1,89 - 2,00 (m, 4 H) 1,43 - 1,56 (m, 1 H)	FA: <i>m/z</i> = 793,1 (M+H)
I-365	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,73 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 3 H) 6,06 (s, 1 H) 4,78 - 4,85 (m, 1 H) 4,11 - 4,26 (m, 3 H) 3,75 - 3,91 (m, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,48 - 2,57 (m, 1 H) 2,24 - 2,33 (m, 1 H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 1,40 - 1,50 (m, 1 H)	AA: <i>m/z</i> = 565,1 (M+H)
I-366	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 7,37 (d, <i>J</i> =1,25 Hz, 1 H) 7,19 (s, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,90 - 4,98 (m, 2 H) 4,74 - 4,85 (m, 1 H) 4,65 (d, <i>J</i> =15,06 Hz, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, 4 H) 3,87 - 3,94 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,45 - 2,54 (m, 1 H) 2,10 - 2,30 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 1 H) 1,41 (m, <i>J</i> =13,30, 9,00, 9,00, 4,40 Hz, 1 H)	FA: <i>m/z</i> = 596 (M+H)

Exemplo 215: Ensaio enzimático SAE HTRF

[001049] A reação enzimática SAE totaliza 50 µl e contém 50 mM de HEPES Hemisódico (pH 7,5), 0,05% BSA, 5 mM MgCl₂, 0,5 µM ATP, 250 µM GSH, 0,01 µM Ubc9-GST, 0,125 µM Sumo-Flag e 0,11 nM de enzima SAE recombinante humana. A mistura de reação enzimática, com e sem inibidor, é incubada a 24°C por 105 min em uma placa de 384 poços antes do término com 25 µM de tampão de parada/detecção (0,1M HEPES Hemisódio pH 7,5, 0,05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM KF, 0,53 nM anticorpo monoclonal anti-Flag M2 marcado com Európio-Criptato (CisBio International) e 8,125 µg/ml anticorpo de cabra anti-GST alofococianina PHYCOLINK (XL-APC) (Prozyme)). Depois de incubação por duas horas a 24°C, quantificação

de FRET é realizada no Pherostar™ (BMG Labtech). Os valores de inibição em percentagem em uma concentração única ou valores de inibição de enzima (IC_{50}) são determinados a partir daquelas curvas. Um especialista na técnica irá apreciar que os valores gerados como inibição em percentagem em uma concentração única ou valores IC_{50} estão sujeitos à variação experimental.

Exemplo 216: Ensaio de viabilidade celular

[001050] O ensaio de viabilidade celular é usado para medir o efeito de vários compostos na proliferação de células cancerígenas. O ensaio de viabilidade celular luminescente Promega's CellTiter-Glo® é usado para medir a concentração de ATP presente em todas as células metabolicamente ativas e a concentração cai rapidamente quando células passam por necrose ou apoptose.

[001051] As linhagens de células cancerígenas de interesse são propagadas em meio de crescimento recomendado (Invitrogen) contendo 10% de soro bovino Fetal (Hyclone ou ATCC) e 100 I.U.Penicilina/100 µg/mL Estreptomicina (Invitrogen) e mantidas em incubadora de cultura de tecido em a 37°C com 5% CO₂. No dia 1, células ligadas são tripsinizadas com 4,5 mL de 0,25% Tripsina-EDTA (Invitrogen) em 37°C por 2 minutos ou até as células serem destacadas. As células em suspensão são coletadas e lavadas. Número desejado de células é cultivado em 25 µL de meio por poço em placas de 384 poços de fundo claro e paredes pretas tratadas com cultura de tecido (BD Biosciences) por 16-24 horas. O número exato de células por poço é otimizado para cada linhagem de célula individual. No dia 2, 62,5 nL de compostos de teste em DMSO (variando de 10 mM a 508 µM em séries de diluição de 3 vezes e 10 pontos) são diretamente adicionados às células em placa de 384 poços usando manuseador líquido Echo (Labcyte). Isto resulta em uma faixa de concentração final de 0,0013 a 25 µM em diluições de 3

vezes nas placas de células. No dia 5 após 72 horas de incubação em incubadora de cultura de tecido, 25 µL de CellTiter-Glo®(Promega) são adicionados às placas com as células tratadas com o composto. As placas de células são incubadas em temperatura ambiente por 15 min e, então, lida a luminescência em leitor de placa Pherastar (BMG). A concentração do composto teste versus curvas de viabilidade celular é gerada usando percentagem de sobrevivência calculada a partir de leitura de luminescência em relação ao DMSO e controles apenas com meio. Os valores de inibição do crescimento em percentagem em uma única concentração (LD₅₀) são determinados a partir das curvas.

Exemplo 217: Modelo de eficácia tumoral *in vivo*

[001052] Inibidores SAE são testados para suas capacidades de inibir o crescimento de tumor em modelos de tumor de xenoinxerto padrão. Por exemplo, células HCT-116 (1×10^6) em 100 µL de salina tamponada com fosfato são assepticamente injetadas no espaço subcutâneo no flanco dorsal direito de camundongos nude fêmeas CD-1 (idade 5-8 semanas, Charles River) usando uma agulha de calibre 23. Começando no dia 7 após a inoculação, tumores são medidos duas vezes por semana usando um paquímetro vernier. Os volumes do tumor são calculados usando procedimento padrão ($0,5 \times \text{comprimento} \times \text{largura}^2$). Quando os tumores atingem um volume de aproximadamente 200 mm³, os camundongos são randomizados por volume de tumor em grupos de tratamento e injetados por via subcutânea com composto teste (300 µL) em várias doses e esquemas. Todos os grupos de controle recebem veículo apenas. O tamanho do tumor e peso corporal são medidos duas vezes por semana e o estudo é terminado quando os tumores de controle atingem aproximadamente 2000 mm³. Procedimentos análogos são seguidos para modelos de tumores no cólon (células colo205 ou HCT-116), AML (células THP-1 ou HL-60), DLBCL (Ly10 ou WSU-DLCL2),

melanoma (células A375 ou A2058) e pulmão (células H460).

[001053] Como detalhado acima, entidades químicas da divulgação inibem SAE. Em certas modalidades, as entidades químicas da divulgação inibem SAE com a inibição percentual nas concentrações mostradas na tabela abaixo. Em certas modalidades, entidades químicas da divulgação inibem SAE com os valores de IC₅₀ mostrados na tabela abaixo.

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-1	0,111	99	A
I-1a	0,111	96	A
I-1b	0,111	100	A
I-2	0,111	100	A
I-2a	0,111	99	A
I-2b	0,111	61	B
I-3	0,111	100	A
I-3a	0,111	92	B
I-3b	0,111	100	A
I-4	0,111	99	A
I-4a	0,111	99	A
I-4b	0,111	100	A
I-5	0,111	99	A
I-5a	0,111	86	B
I-5b	0,111	100	A
I-6	0,111	98	A
I-6a	0,111	98	A
I-6b	0,111	98	A
I-7	0,111	98	A
I-7a	0,111	96	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-7b	0,111	98	A
I-8	0,111	99	A
I-8a	0,111	96	A
I-8b	0,111	99	A
I-9	0,111	99	A
I-9a	0,111	99	A
I-9b	0,111	97	A
I-10	0,111	99	A
I-10a	0,111	100	A
I-10b	0,111	97	A
I-11	0,111	99	A
I-11a	0,111	93	A
I-11b	0,111	99	A
I-12	0,111	99	A
I-12a	0,111	84	B
I-12b	0,111	100	A
I-13	0,111	100	A
I-14a	0,111	101	A
I-14b	0,111	95	A
I-15	0,111	100	A
I-15a	0,111	66	B
I-15b	0,111	100	A
I-16a	0,111	99	A
I-16b	0,111	98	A
I-17	0,111	99	A
I-18	0,111	99	A
I-18a	0,111	82	B

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-18b	0,111	99	A
I-19	0,111	100	A
I-19a	0,111	98	A
I-19b	0,111	99	A
I-20a	0,111	81	B
I-20b	0,111	99	A
I-21	0,111	100	A
I-22	0,111	99	A
I-22a	0,111	83	B
I-22b	0,111	99	A
I-24a	0,111	101	A
I-24b	0,111	101	A
I-25	0,111	98	A
I-25a	0,111	97	A
I-25b	0,111	99	A
I-26	0,111	100	A
I-27a	0,111	96	A
I-27b	0,111	101	A
I-28	0,111	98	A
I-28a	0,111	66	B
I-28b	0,111	100	A
I-29	0,111	100	A
I-29a	0,111	97	A
I-29b	0,111	99	A
I-30	0,111	98	A
I-30a	0,111	100	A
I-30b	0,111	88	B

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-31	0,111	98	A
I-32	0,111	98	A
I-32a	0,111	98	A
I-32b	0,111	90	B
I-33	0,111	100	A
I-34	0,111	99	A
I-35	0,111	98	A
I-36	0,111	100	A
I-36a	0,111	100	A
I-36b	0,111	99	A
I-37	0,111	98	A
I-38	0,111	101	A
I-38a	0,111	75	B
I-38b	0,111	98	A
I-39	0,111	98	A
I-40	0,111	96	A
I-41	0,111	99	A
I-41a	0,111	98	A
I-41b	0,111	98	A
I-42	0,111	98	A
I-42a	0,111	97	A
I-42b	0,111	99	A
I-43	0,111	99	A
I-44	0,111	100	A
I-45	0,111	99	A
I-46	0,111	98	A
I-47	0,111	97	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-47a	0,111	99	A
I-47b	0,111	99	A
I-48	0,111	99	A
I-49	0,111	98	A
I-50	0,111	99	A
I-51	0,111	100	A
I-52	0,111	99	A
I-53	0,111	99	A
I-54	0,111	99	A
I-55	0,111	97	A
I-56	0,111	98	A
I-57	0,111	98	A
I-58	0,111	96	A
I-58a	0,111	87	B
I-58b	0,111	100	A
I-59	0,111	99	A
I-60	0,111	99	A
I-61	0,111	98	A
I-62	0,111	98	A
I-63	0,111	97	A
I-64	0,111	99	A
I-65	0,111	99	A
I-66	0,111	98	A
I-67	0,111	99	A
I-68	0,111	98	A
I-69	0,111	100	A
I-70	0,111	98	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-71	0,111	98	A
I-72	0,111	98	A
I-73a	0,111	98	A
I-73b	0,111	98	A
I-74	0,111	98	A
I-75	0,111	98	A
I-76	0,111	99	A
I-77	0,111	98	A
I-78	0,111	98	A
I-79	0,111	97	A
I-80	0,111	98	A
I-81	0,111	98	A
I-82	0,111	99	A
I-83	0,111	98	A
I-84	0,111	98	A
I-85	0,111	97	A
I-86	0,111	96	A
I-87	0,111	94	A
I-88	0,111	98	A
I-89	0,111	98	A
I-90	0,111	97	A
I-90a	0,111	98	A
I-90b	0,111	92	B
I-91	0,111	98	A
I-92	0,111	98	A
I-93	0,111	98	A
I-94	0,111	98	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-95	0,111	97	A
I-96	0,111	97	A
I-97	0,111	97	A
I-98	0,111	97	A
I-99	0,111	97	A
I-100	0,111	97	A
I-101	0,111	96	A
I-102	0,111	94	A
I-102a	0,111	36	C
I-102b	0,111	97	A
I-103	0,111	96	A
I-104	0,111	97	A
I-105	0,111	96	A
I-106	0,111	95	A
I-106a	0,111	62	B
I-106b	0,111	98	A
I-107	0,111	96	A
I-108	0,111	96	A
I-109	0,111	96	A
I-110	0,111	98	A
I-111	0,111	98	A
I-112	0,111	97	A
I-113	0,111	97	A
I-114	0,111	97	A
I-115	0,111	90	A
I-116	0,111	96	A
I-117	0,111	93	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-117a	0,111	73	B
I-117b	0,111	97	A
I-118	0,111	97	A
I-119	0,111	96	A
I-120	0,111	97	A
I-121	0,111	98	A
I-122	0,111	98	A
I-123	0,111	96	A
I-124	0,111	97	A
I-125	0,111	97	A
I-126	0,111	98	A
I-127	0,111	95	A
I-128	0,111	95	A
I-129	0,111	95	A
I-130	0,111	97	A
I-131	0,111	96	A
I-132	0,111	96	A
I-134	0,111	94	A
I-135	0,111	94	B
I-135a	0,111	82	B
I-135b	0,111	95	A
I-136	0,111	96	A
I-137	0,111	95	A
I-138	0,111	96	A
I-139	0,111	94	A
I-140	0,111	93	A
I-141	0,111	95	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-142	0,111	94	A
I-143	0,111	94	A
I-144	0,111	93	A
I-145	0,111	93	A
I-146	0,111	94	A
I-147	0,111	94	A
I-148	0,111	91	A
I-149	0,111	97	A
I-150	0,111	94	A
I-151	0,111	88	B
I-151a	0,111	80	B
I-151b	0,111	93	A
I-152	0,111	93	A
I-153	0,111	86	B
I-153a	0,111	30	C
I-153b	0,111	92	A
I-154	0,111	95	A
I-155	0,111	92	A
I-156	0,111	92	A
I-157	0,111	92	A
I-158	0,111	86	A
I-159	0,111	91	A
I-160	0,111	92	A
I-161	0,111	91	A
I-162	0,111	91	B
I-163	0,111	92	B
I-164	0,111	92	B

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-165	0,111	91	B
I-166	0,111	93	B
I-167	0,111	89	B
I-168	0,111	90	B
I-169	0,111	91	B
I-170	0,111	91	B
I-171	0,111	90	B
I-172	0,111	88	B
I-173	0,111	86	B
I-174	0,111	89	B
I-175	0,111	90	B
I-176	0,111	87	B
I-177	0,111	85	B
I-178	0,111	87	B
I-179	0,111	86	B
I-180	0,111	84	B
I-181	0,111	82	B
I-182	0,111	82	B
I-183	0,111	82	B
I-184	0,111	85	B
I-185	0,111	80	B
I-186	0,111	83	B
I-187	0,111	76	B
I-188	0,111	79	B
I-189	0,111	78	B
I-190	0,111	77	B
I-191	0,111	72	B

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-192	0,111	66	B
I-193	0,111	72	B
I-194	0,111	66	B
I-195	0,111	68	B
I-196	0,111	63	B
I-197	0,111	69	B
I-199	0,111	63	B
I-200	0,111	62	B
I-201	0,111	60	B
I-202	0,111	60	B
I-203	0,111	58	B
I-204	0,111	52	B
I-205	0,111	51	C
I-206	0,111	49	C
I-207	0,111	51	C
I-208	0,111	46	C
I-209	0,111	45	C
I-210	0,111	50	C
I-211	0,111	39	C
I-212	0,111	43	C
I-215	0,111	36	C
I-216	0,111	36	C
I-217	0,111	36	C
I-218	0,111	33	C
I-219	0,111	32	C
I-220	0,111	36	C
I-221	0,111	30	C

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-222	0,111	31	C
I-223	0,111	28	C
I-224	0,111	31	C
I-225	0,111	33	C
I-226	0,111	33	C
I-227	0,111	23	C
I-228	0,111	29	C
I-229	0,111	25	C
I-230	0,111	26	C
I-231	0,111	28	C
I-233	0,111	22	C
I-234	0,111	20	C
I-235	0,111	22	C
I-236	0,111	19	C
I-237	0,111	25	C
I-238	0,111	25	C
I-239	0,111	14	C
I-240	0,111	19	C
I-241	0,111	18	C
I-242	0,111	25	C
I-243	0,111	19	C
I-247a	0,111	100	A
I-247b	0,111	98	A
I-248a	0,111	99	A
I-248b	0,111	95	A
I-249a	0,111	100	A
I-249b	0,111	92	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-250	0,111	101	A
I-250a	0,111	97	A
I-250b	0,111	98	A
I-251	0,111	100	A
I-251a	0,111	100	A
I-251b	0,111	97	A
I-252	0,111	98	A
I-252a	0,111	71	B
I-252b	0,111	98	A
I-253	0,111	100	A
I-253a	0,111	99	A
I-253b	0,111	83	B
I-254	0,111	99	A
I-254a	0,111	81	B
I-254b	0,111	99	A
I-255a	0,111	93	B
I-255b	0,111	100	A
I-256	0,111	100	A
I-256a	0,111	94	A
I-256b	0,111	99	A
I-257a	0,111	74	B
I-257b	0,111	99	A
I-258	0,111	100	A
I-258a	0,111	98	A
I-258b	0,111	72	B
I-259	0,111	99	A
I-259a	0,111	100	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-259b	0,111	97	A
I-260	0,111	98	A
I-260a	0,111	99	A
I-260b	0,111	98	A
I-261	0,111	99	A
I-261a	0,111	76	B
I-261b	0,111	99	A
I-262	0,111	100	A
I-262a	0,111	98	A
I-262b	0,111	98	A
I-263a	0,111	101	A
I-263b	0,111	89	B
I-264	0,111	100	A
I-264a	0,111	33	C
I-264b	0,111	98	A
I-265	0,111	97	A
I-265a	0,111	99	A
I-265b	0,111	72	B
I-266	0,111	102	A
I-266a	0,111	41	C
I-266b	0,111	100	A
I-267	0,111	97	A
I-267a	0,111	65	B
I-267b	0,111	100	A
I-268	0,111	100	A
I-268a	0,111	50	C
I-268b	0,111	102	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-269	0,111	99	A
I-269a	0,111	101	A
I-269b	0,111	95	B
I-270	0,111	99	A
I-270a	0,111	79	B
I-270b	0,111	99	A
I-271a	0,111	99	A
I-272a	0,111	96	A
I-272b	0,111	97	A
I-273	0,111	99	A
I-274	0,111	100	A
I-274a	0,111	98	A
I-274b	0,111	81	B
I-275	0,111	97	A
I-276	0,111	98	A
I-276a	0,111	28	C
I-276b	0,111	101	A
I-277	0,111	99	A
I-277a	0,111	100	A
I-277b	0,111	81	B
I-278	0,111	98	A
I-278a	0,111	77	B
I-278b	0,111	99	A
I-279	0,111	99	A
I-279a	0,111	100	A
I-279b	0,111	84	B
I-280	0,111	98	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-280a	0,111	75	B
I-280b	0,111	100	A
I-281	0,111	98	A
I-281a	0,111	74	B
I-281b	0,111	99	A
I-282	0,111	100	A
I-282a	0,111	37	C
I-282b	0,111	102	A
I-283	0,111	97	A
I-283a	0,111	99	A
I-283b	0,111	93	B
I-284a	0,111	49	C
I-284b	0,111	99	A
I-285	0,111	100	A
I-285a	0,111	101	A
I-285b	0,111	44	C
I-286	0,111	99	A
I-286a	0,111	39	C
I-286b	0,111	99	A
I-287	0,111	97	A
I-287a	0,111	9	C
I-287b	0,111	98	A
I-288	0,111	99	A
I-289	0,111	98	A
I-289a	0,111	16	C
I-289b	0,111	99	A
I-290a	0,111	62	B

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-290b	0,111	97	A
I-291	0,111	99	A
I-291a	0,111	17	C
I-291b	0,111	99	A
I-292a	0,111	99	A
I-292b	0,111	87	B
I-293	0,111	98	A
I-293a	0,111	57	B
I-293b	0,111	98	A
I-294	0,111	99	A
I-294a	0,111	84	B
I-294b	0,111	98	A
I-295	0,111	99	A
I-296	0,111	98	A
I-297	0,111	96	A
I-297a	0,111	31	C
I-297b	0,111	99	A
I-298	0,111	96	A
I-298a	0,111	34	C
I-298b	0,111	98	A
I-299	0,111	98	A
I-299a	0,111	101	A
I-299b	0,111	93	A
I-300a	0,111	26	C
I-300b	0,111	101	A
I-301	0,111	99	A
I-301a	0,111	40	C

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-301b	0,111	100	A
I-302	0,111	100	A
I-303	0,111	99	A
I-304	0,111	97	A
I-305	0,111	96	A
I-305a	0,111	28	C
I-305b	0,111	98	A
I-306	0,111	98	A
I-307	0,111	95	A
I-307a	0,111	45	C
I-307b	0,111	97	A
I-308	0,111	98	A
I-309	0,111	98	A
I-310	0,111	98	A
I-310a	0,111	27	C
I-310b	0,111	98	A
I-311a	0,111	65	B
I-311b	0,111	96	A
I-313	0,111	94	A
I-314	0,111	95	A
I-314a	0,111	49	C
I-314b	0,111	98	A
I-315	0,111	97	A
I-316	0,111	94	A
I-317	0,111	97	A
I-318	0,111	95	A
I-319	0,111	94	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-320	0,111	92	B
I-320a	0,111	27	C
I-320b	0,111	93	A
I-321	0,111	94	A
I-322	0,111	92	B
I-323	0,111	90	B
I-324	0,111	91	B
I-325	0,111	60	B
I-327	0,111	51	C
I-329	0,111	36	C
I-330	0,111	34	C
I-331	0,111	28	C
I-332	0,111	25	C
I-333	0,111	15	C
I-334	0,111	10	C
I-335	0,111	38	C
I-335a	0,111	14	C
I-335b	0,111	41	C
I-336	0,111	15	C
I-337	0,111	89	B
I-338	0,111	56	B
I-339	0,111	99	A
I-339a	0,111	99	A
I-339b	0,111	94	A
I-341	0,111	10	C
I-342	0,111	93	A
I-343a	0,111	57	B

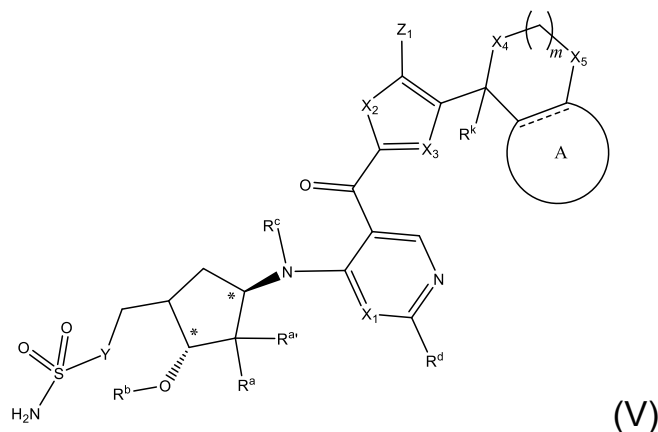
N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-343b	0,111	84	B
I-344	0,111	99	A
I-345	0,111	5	C
I-346	0,111	99	A
I-347	0,111	97	A
I-348	0,111	97	A
I-349	0,111	42	C
I-349a	0,111	42	C
I-349b	0,111	58	B
I-350	0,111	75	B
I-351	0,111	93	A
I-352	0,111	100	A
I-353	0,111	98	A
I-354	0,111	100	A
I-355	0,111	96	A
I-355a	0,111	98	A
I-355b	0,111	71	B
I-356	0,111	97	A
I-356a	0,111	52	B
I-356b	0,111	99	A
I-357	0,111	97	A
I-358	0,111	96	A
I-359a	0,111	92	B
I-359b	0,111	95	A
I-360	0,111	95	A
I-361	0,111	95	A

N.º de composto	Concentração (µM)	Inibição percentual	IC50 (µM)
I-362	0,111	91	B
I-363	0,111	57	C
I-364	0,111	13	D
I-365	0,111	62	B
I-366	0,111	100	A

IC₅₀: A) menor do que 10 nM; B) 10 nM – 100 nM e C) maior do que 100 nM e menor do que 1000 nM

REIVINDICAÇÕES

1. Entidade química, caracterizada pelo fato de que é um composto de fórmula (V) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

Y é -O-, -CH₂- ou -N(H)-;

R^a é hidrogênio, fluoro, -NH₂, ou hidroxil;

R^{a'} é hidrogênio ou fluoro, desde que quando R^a é -NH₂ ou hidroxila, R^{a'} é hidrogênio;

R^b é hidrogênio ou -C(O)-R^{bx},

R^{bx} é C₁₋₄ alquil, -CH(R^{by})-NH₂, pirrolidinil ou -L_b-OPO₃H₂,

R^{by} é C₁₋₄ alquil não substituído, C₁₋₄ alquil substituído por hidroxil, C₁₋₄ alquil substituído por fenil, C₁₋₄ alquil substituído por fenol, C₁₋₄ alquil substituído por imidazolil, C₁₋₄ alquil substituído por carboxil, C₁₋₄ alquil substituído por amino, C₁₋₄ alquil substituído por guanidino, C₁₋₄ alquil substituído por -SCH₃, C₁₋₄ alquil substituído por -C(O)NH₂, ou C₁₋₄ alquil substituído por indolil,

L_b é um ligante bivalente escolhido de C₁₋₄ alquilenos, -(CH₂)_{n1}-fenileno-(CH₂)_{n2}- onde n₁ é 0 ou 1 e n₂ é 1 ou 2;

R^c é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R^d é hidrogênio, halogênio, -CF₃ ou C₁₋₄ alquila;

X₁ é C(H), C(F), ou N;

X₂ é S ou O;

X_3 é C(R^{x3}) ou N;

R^{x3} é hidrogênio, metil ou halogênio;

Z_1 é hidrogênio, halogênio, ciano, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, ou $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} é fenil, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclil de 5 a 7 membros ou alifático C_{1-4} , em que cada fenil, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclil de 5 a 7 membros e alifático C_{1-4} é opcionalmente substituído por halogênio, hidroxil, ciano, amino, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, heterociclil, fenil ou fenil substituído por halogênio; ou

em que cada fenil, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclil de 5 a 7 membros é fundido a um fenil, em que o fenil é opcionalmente substituído por halogênio;

m é 0, 1, ou 2;

X_4 é S, O, ou N(R^{n4});

X_5 é O, C(O), ou C(R^{x5})($R^{x5'}$), em que X_5 não é O se X_4 é N(R^{n4}) ou S;

R^{n4} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R^{x5} é hidrogênio, flúor, hidroxila, ou C_{1-4} alquila;

$R^{x5'}$ é hidrogênio, flúor, ou C_{1-4} alquila, em que $R^{x5'}$ não é flúor se R^{x5} é hidroxila;

ou R^{x5} e $R^{x5'}$, tomados juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros ou um heterociclo espirocíclico de 4 a 6 membros compreendendo apenas um heteroátomo, o heteroátomo sendo escolhido de O, N, ou S;

linhas pontilhadas indicam ligações simples ou duplas;

o anel A é um heteroaril de 5 membros fundido não substituído, heteroaril de 5 membros fundido substituído, aril de 6 membros não substituído, aril de 6 membros substituído, heteroaril de

6 membros não substituído, heteroaril de 5 membros não substituído, heteroaril de 6 membros substituído ou heteroaril de 5 membros substituído, em que o heteroaril de 5 membros fundido substituído, aril de 6 membros substituído, heteroaril de 5 membros substituído e heteroaril de 6 membros substituído são substituídos por 1-3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxil, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoroalcóxi, $-S-C_{1-4}$ alifático, $-S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , um heteroaril de 5 a 6 membros, um aril de 6 membros, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou um heterociclil de 4 a 6 membros;

cada ocorrência de R^{z7} é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquil;

cada ocorrência de R^{z8} é independentemente C_{1-4} alquil;

T_2 é uma cadeia C_1-C_2 alquilenos;

R^{z9} é ciano, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, ou $-C(O)N(R^{z7})_2$; e

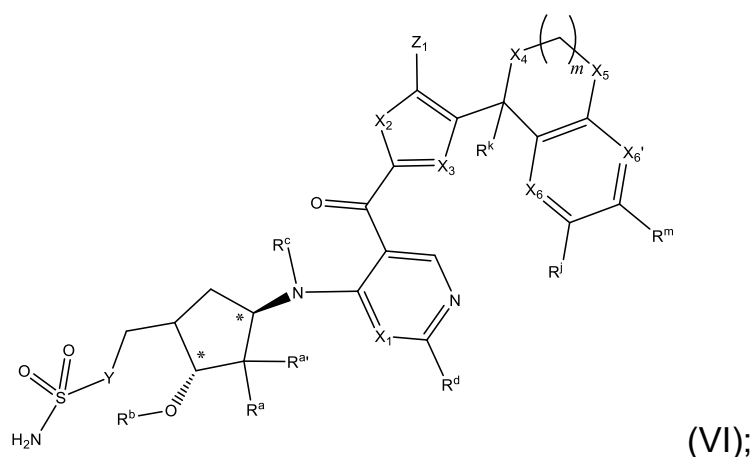
R^k é hidrogênio ou metila;

em que cada heterociclil tem 1-4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

e

em que cada heteroaril tem 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

2. Entidade química, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é um composto de fórmula (VI) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



(VI);

em que:

 m é 1 ou 2; X_6 é N ou $\text{C}(\text{R}^{\text{x}6})$; $\text{X}_{6'}$ é N ou $\text{C}(\text{R}^{\text{x}6'})$; e

cada um de $\text{R}^{\text{x}6}$, $\text{R}^{\text{x}6'}$, R^j e R^m é independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoralifático, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} fluoralcóxi, $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}7}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$, $-\text{CH}_2-\text{OR}^{\text{z}7}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{z}7}$, um cicloalifático de 3 a 6 membros, ou uma heterociclila de 4 a 6 membros;

em que pelo menos um de $\text{R}^{\text{x}6}$, $\text{R}^{\text{x}6'}$, R^j e R^m é hidrogênio;

em que cada heterociclil tem 1-4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

opcionalmente em que:

 m é 1; X_5 é CH_2 ; $\text{R}^{\text{n}4}$ é hidrogênio ou metila; e

cada um de $\text{R}^{\text{x}6}$, $\text{R}^{\text{x}6'}$, R^j e R^m é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, bromo, iodo, metila, etila, isopropila, ciano, ciclopropila, CF_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, ou $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

em que pelo menos um de $\text{R}^{\text{x}6}$, $\text{R}^{\text{x}7}$, R^j e R^m é hidrogênio;

e/ou

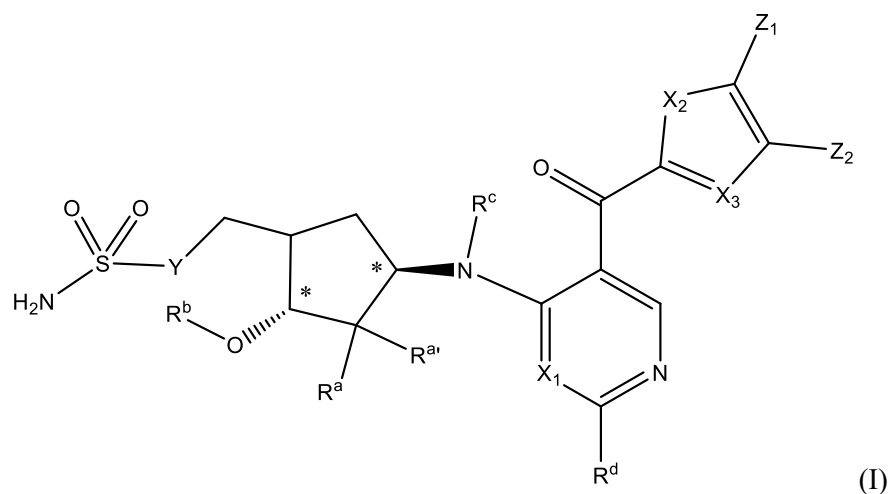
 X_4 é O ou $\text{N}(\text{H})$; X_6 é N ou $\text{C}(\text{H})$;

$X_{6'}$ é C(H);

R^m é hidrogênio, flúor ou cloro; e

R^j é metila, etila, isopropila, hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ciclopropila, $-C\equiv CH$ ou $-CF_3$.

3. Entidade química, caracterizada pelo fato de que é um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que

Y é $-O-$, $-CH_2-$ ou $-N(H)-$;

R^a é hidrogênio, fluoro, $-NH_2$, ou hidroxila;

$R^{a'}$ é hidrogênio ou flúor, desde que quando R^a seja $-NH_2$ ou hidroxila, $R^{a'}$ seja hidrogênio;

R^b é hidrogênio ou $-C(O)-R^{bx}$,

R^{bx} é C_{1-4} alquil, $-CH(R^{by})-NH_2$, pirrolidinil ou $-L_b-OPO_3H_2$,

R^{by} é C_{1-4} alquil não substituído, C_{1-4} alquil substituído por hidroxila, C_{1-4} alquil substituído por fenil, C_{1-4} alquil substituído por fenol, C_{1-4} alquil substituído por imidazolil, C_{1-4} alquil substituído por carboxil, C_{1-4} alquil substituído por amino, C_{1-4} alquil substituído por guanidino, C_{1-4} alquil substituído por $-SCH_3$, C_{1-4} alquil substituído por $-C(O)NH_2$, ou C_{1-4} alquil substituído por indolil,

L_b é um ligante bivalente escolhido de C_{1-4} alquilenos, $-(CH_2)_{n1}$ -fenileno- $(CH_2)_{n2}-$ onde $n1$ é 0 ou 1 e $n2$ é 1 ou 2;

R^c é hidrogênio ou alquilo C_{1-4} ;

R^d é hidrogênio, halogênio, $-CF_3$ ou C_{1-4} alquil;

X_1 é C(H), C(F), ou N;

X_2 é S ou O;

X_3 é $C(R^{x3})$ ou N;

R^{x3} é hidrogênio, metil ou halogênio;

Z_1 é hidrogênio, halogênio, ciano, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, ou $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} é fenil não substituído, fenil substituído, cicloalifático de 5 a 7 membros não substituído, cicloalifático de 5 a 7 membros substituído, heterociclil de 5 a 7 membros não substituído, heterociclil de 5 a 7 membros substituído, alifático C_{1-4} não substituído, ou alifático C_{1-4} substituído;

Z_2 é $L-R^e$;

em que L é $-C(R^f)(R^f)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^f)-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^f)-C\equiv C-$, $-C(R^f)(R^f)-O-$, $-C(R^f)(R^f)-S-$, $-C(R^f)(R^f)-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^f)-N(R^g)-CH_2-$, $-C(R^f)(R^f)-CH_2-$, $-C(R^f)(R^f)-CH_2-CH_2-$, ou $-C(O)-C(R^f)(R^f)-$;

cada R^f é independentemente hidrogênio; hidroxila; $-N(R^h)(R^{h'})$; C_{1-4} alifático não substituído, C_{1-4} alifático substituído com hidroxila, C_{1-4} alifático substituído com $-OCH_3$, C_{1-4} alifático substituído com ciclopropila; $-O-C_{1-4}$ alifático não substituído, $-O-C_{1-4}$ alifático substituído por hidroxila, $-O-C_{1-4}$ alifático substituído por $-OCH_3$, $-O-C_{1-4}$ alifático substituído por ciclopropila; ou, juntamente com R^f e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo selecionado de $C=CH_2$, um carbociclo de 3 a 6 membros e um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido do grupo consistindo em N, N protonado, C_{1-4} alquilado N, O e S;

cada R^f é independentemente hidrogênio; C_{1-4} alifático não substituído, C_{1-4} alifático substituído com hidroxila, C_{1-4} alifático

substituído com $-\text{OCH}_3$, C_{1-4} alifático substituído com ciclopropila; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático não substituído, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático substituído por hidroxila, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático substituído por $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático substituído por ciclopropila; ou, juntamente com R^f e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo selecionado de $\text{C}=\text{CH}_2$, um carbociclo de 3 a 6 membros e um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido do grupo que consiste de N, N protonado, N, O e S alquilados C_{1-4} ; em que se R^f é hidroxila, R^f não é selecionado do grupo que consiste em $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático não substituído, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático substituído por hidroxila, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático substituído por $-\text{OCH}_3$, e $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alifático substituído com ciclopropila;

R^e é hidrogênio; hidroxila; halogênio; $-\text{CF}_3$; um alifático C_{1-4} não substituído; um alifático C_{1-4} substituído; um anel selecionado do grupo que consiste em aril de 6 membros substituído, aril de 6 membros não substituído, heteroaril de 5 a 6 membros substituído, heteroaril de 5 a 6 membros não substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros não substituído, heterociclil de 4 a 7 membros substituído ou heterociclil de 4 a 7 membros não substituído; um anel fundido a um segundo anel selecionado do grupo que consiste em um aril não substituído de 6 membros, aril substituído de 6 membros, heteroaril não substituído de 5 a 6 membros, heteroaril substituído de 5 a 6 membros, não substituído de 3 a 7 membros cicloalifático de membros, cicloalifático de 3 a 7 membros substituído, heterociclil de 4 a 7 membros não substituído e heterociclil de 4 a 7 membros substituído;

com a condição de que R^e não seja hidrogênio se R^f e R^f estiverem presentes e formarem um anel; e

R^g é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

em que cada heterociclil tem 1-4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

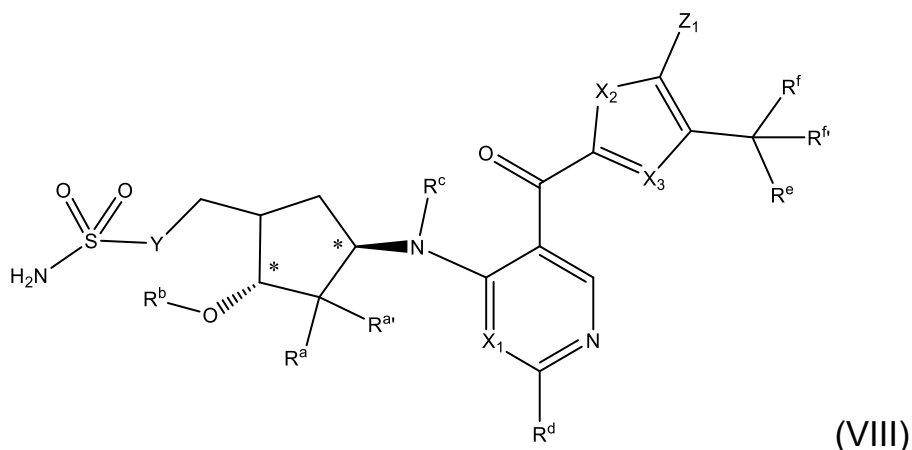
e

em que cada heteroaril tem 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

4. Entidade química, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que:

L é $-C(R^f)(R^f)-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-C(R^f)(R^f)-O-$, $-C(R^f)(R^f)-S-$, $-C(R^f)(R^f)-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^f)-CH_2-$ ou $-C(R^f)(R^f)-C\equiv C-$.

5. Entidade química, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que é um composto de fórmula (VIII) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

Y é $-O-$, $-CH_2-$ ou $-N(H)-$;

R^a é hidrogênio, fluoro, $-NH_2$, ou hidroxila;

$R^{a'}$ é hidrogênio ou flúor, desde que quando R^a seja $-NH_2$ ou hidroxila, $R^{a'}$ seja hidrogênio;

R^b é hidrogênio ou $-C(O)-R^{bx}$,

R^{bx} é C_{1-4} alquil, $-CH(R^{by})-NH_2$, pirrolidinil ou $-L_b-OPO_3H_2$,

R^{by} é C_{1-4} alquil não substituído, C_{1-4} alquil substituído por hidroxil, C_{1-4} alquil substituído por fenil, C_{1-4} alquil substituído por fenol, C_{1-4} alquil substituído por imidazolil, C_{1-4} alquil substituído por carboxil, C_{1-4} alquil substituído por amino, C_{1-4} alquil substituído por guanidino, C_{1-4} alquil substituído por $-SCH_3$, C_{1-4} alquil substituído por $-C(O)NH_2$, ou C_{1-4} alquil substituído por indolil,

L_b é um ligante bivalente escolhido de C_{1-4} alquilenos, $-(CH_2)_{n1}$ -fenileno- $(CH_2)_{n2}$ - onde $n1$ é 0 ou 1 e $n2$ é 1 ou 2;

R^c é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^d é hidrogênio, halogênio, $-CF_3$ ou C_{1-4} alquil;

X_1 é C(H), C(F), ou N;

X_2 é S ou O;

X_3 é $C(R^{x3})$ ou N;

R^{x3} é hidrogênio, metil ou halogênio;

Z_1 é hidrogênio, halogênio, ciano, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, ou $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} é fenil, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclil de 5 a 7 membros ou alifático C_{1-4} , em que cada fenil, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclil de 5 a 7 membros e alifático C_{1-4} é opcionalmente substituído por halogênio, hidroxil, ciano, amino, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, heterociclil, fenil ou fenil substituído por halogênio; ou

em que cada fenil, cicloalifático de 5 a 7 membros, heterociclil de 5 a 7 membros é fundido a um fenil, em que o fenil é opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^f é independentemente hidrogênio; hidroxila; $-N(R^h)(R^{h'})$; C_{1-4} alifático não substituído, C_{1-4} alifático substituído com hidroxila, C_{1-4} alifático substituído com $-OCH_3$, C_{1-4} alifático substituído com ciclopropilo; $-O-C_{1-4}$ alifático não substituído, $-O-C_{1-4}$ alifático substituído por hidroxila, $-O-C_{1-4}$ alifático substituído por $-OCH_3$, $-O-C_{1-4}$ alifático substituído por ciclopropilo; ou, juntamente com R^f e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo selecionado de $C=CH_2$, um carbociclo de 3 a 6 membros e um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido do grupo consistindo em N, N protonado, C_{1-4} alquilado N, O e S;

cada R^f é independentemente hidrogênio; C_{1-4} alifático não

substituído, C₁₋₄ alifático substituído com hidroxila, C₁₋₄ alifático substituído com -OCH₃, C₁₋₄ alifático substituído com ciclopropilo; -O-C₁₋₄ alifático não substituído, -O-C₁₋₄ alifático substituído por hidroxila, -O-C₁₋₄ alifático substituído por -OCH₃, -O-C₁₋₄ alifático substituído por ciclopropila; ou, juntamente com R^f e o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo selecionado de C=CH₂, um carbociclo de 3 a 6 membros e um heterociclo de 4 a 6 membros compreendendo um heteroátomo escolhido do grupo que consiste de N, N protonado, N, O e S alquilados C₁₋₄; em que se R^f é hidroxila, R^f não é selecionado do grupo que consiste em -O-C₁₋₄ alifático não substituído, -O-C₁₋₄ alifático substituído por hidroxila, -O-C₁₋₄ alifático substituído por -OCH₃, e -O-C₁₋₄ alifático substituído com ciclopropila;

R^h e R^{h'} são cada um independentemente hidrogênio ou C₁₋₄ alquil;

R^e é hidrogênio; hidroxila; halogênio; -CF₃; um alifático C₁₋₄ não substituído; um alifático C₁₋₄ substituído; um anel selecionado do grupo que consiste em aril de 6 membros substituído, aril de 6 membros não substituído, heteroaril de 5 a 6 membros substituído, heteroaril de 5 a 6 membros não substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros não substituído, heterociclil de 4 a 7 membros substituído ou heterociclil de 4 a 7 membros não substituído; um anel fundido a um segundo anel selecionado do grupo que consiste em um aril não substituído de 6 membros, aril substituído de 6 membros, heteroaril não substituído de 5 a 6 membros, heteroaril substituído de 5 a 6 membros, cicloalifático de 3 a 7 membros não substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros substituído, heterociclil de 4 a 7 membros não substituído e heterociclil de 4 a 7 membros substituído; ou um anel substituído em um carbono saturado, em que o substituinte é oxo, um carbociclo espirocíclico de 3 a 6 membros ou um heterociclo espirocíclico de 4 a 6 membros;

com a condição de que R^e não seja hidrogênio se R^f e R^f estiverem presentes e formarem um anel;

em que o aril de 6 membros substituído, heteroaril de 5 a 6 membros substituído, cicloalifático de 3 a 7 membros substituído e heterociclil de 4 a 7 membros substituído de R^e são substituídos por 1 a 3 ocorrências independentes de halogênio, hidroxil, ciano, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} fluoroalcoxi, $S-C_{1-4}$ alifático, $S-C_{1-4}$ fluoroalifático, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9} , um heteroaril de 5 a 6 membros, um de 6 membros aril, um cicloalifático de 3 a 6 membros ou um heterociclil de 4 a 6 membros;

cada ocorrência de R^{z7} é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquil;

cada ocorrência de R^{z8} é independentemente C_{1-4} alquil;

T_2 é uma cadeia C_1C_2 aquileno; e

R^{z9} é ciano, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, ou $-C(O)N(R^{z7})_2$;

em que cada heterociclil tem 1-4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

e

em que cada heteroaril tem 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

6. Entidade química, caracterizada pelo fato de que a entidade química é escolhida dentre:

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-

clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-

hidrox ciclopentil]metila

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-

hidrox ciclopentil]metila

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-bromo-2-fluorfenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-bromo-2-fluorfenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetra-
hidrofuran-2-il]-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-
hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetra-
hidrofuran-2-il]-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-
hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-cloro-2-furil)(hidróxi) metil]-2-
tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-cloro-2-furil)(hidróxi) metil]-2-
tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil) metil]-5-
cloro-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil) metil]-5-
cloro-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil) metil]-
5-cloro-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2,3-di-
hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil) metil]-5-
cloro-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2,3-di-
hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-cloropiridin-2-il) metil]-
5-cloro-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-cloropiridin-2-il) metil]-
5-cloro-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-2-
tienil] carbonil} pirimidin-4-il] amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-
bromofenil) etil]-2-tienil} carbonil) pirimidin-4-il] amino}-2,3-di-
hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2S)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

[(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2R)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-bromobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-(3-clorobenzil)-5-(hidroximetil)-2-

tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(4-iodo-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-bromo-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-cloro-2-fluorfenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-cloro-2-fluorfenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-(3-clorobenzil)-2-

tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[5-metil-4-(3-metilbenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-fluorfenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-fluorfenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-

tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[4-(6-bromopiridin-2-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[4-[(4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[5-cloro-4-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[5-cloro-4-[(S)-hidróxi(fenil)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-(3-metilbenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il)amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-[(1S)-1-hidróxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-[(1R)-1-hidróxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(3-metilbenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-cloro-4-fluorbenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(3-iodobenzil)-2-

tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-metoxifenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-metoxifenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-bromobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-3-flúor-2-hidróxi-4-({5-[5-metil-4-(3-metilbenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-cloro-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(2R)-2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(2S)-2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(R)-fenilsulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(S)-fenilsulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(5-metil-4-[(R)-[3-(trifluormetil)fenil]sulfinil]-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(5-metil-4-[(S)-[3-(trifluormetil)fenil]sulfinil]-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-etinilbenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-2-

tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[5-cloro-4-(3-clorobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-clorobenzil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il]amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-({4-(3-bromobenzil)-5-cloro-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-(3-clorobenzil)-5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({5-metil-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-clorobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({4-[(2-metoxifenóxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({4-[3-(metilsulfanil)benzil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-bromobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-({4-[(6-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-(3-cloro-2-fluorbenzil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-hidróxi(2-metoxifenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-hidróxi(2-metoxifenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(2-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(2-clorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(5-benzil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-benzil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-flúor-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(fenoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-clorobenzil)-2-furoil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[5-({4-(3-fluorbenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-bromofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2R,3R,4R)-3-flúor-2-hidróxi-4-[5-({4-(3-iodobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-clorofenil)vinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2R,3R,4R)-4-[5-({4-(3-bromobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-tienil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-tienil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-diclorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil} metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil] metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-1-feniletíl]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil] metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil} metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(2-feniletíl)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil} metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[5-metil-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil} metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil} metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-etilbenzil)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil} metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-5-cloro-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil} metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[3-(difluormetóxi)benzil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil] metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(1H-indol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil} metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[5-benzil-2-tienil]carbonil)pirimidin-

4-il}amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(ciclo-hex-1-en-1-il)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(ciclo-hex-1-en-1-il)tetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-bromo-4-(3-clorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(4-{[5-(trifluormetil)-2-furil]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-clorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({5-metil-4-[(2S)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-({5-metil-4-[(2R)-2-feniltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-[(R)-[3-(trifluormetil)fenil]sulfinil]-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-[(S)-[3-(trifluormetil)fenil]sulfinil]-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(3-metoxibenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-cianofenóxi)metil]-2-

tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-cloro-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-benzil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-ciano-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-clorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(4-{[4-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il]amino)ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2-metilfenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(6-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-{[5-(5-fenil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidróxi-2-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidróxi-2-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[5-metil-4-(fenilsulfanil)-2-

tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(3-clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-(4,5-dibenzil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-([5-{4-(ciclo-hex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-([5-([5-(3-clorobenzil)-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(3-clorofenil)sulfanil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-dibenzil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[(5-metil-4-{3-(trifluormetil)fenil}sulfanil]-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[2-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(2-clorofenil)sulfanil]metil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({4-[(4-bromo-2-ciano-1H-pirrol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-([5-({5-cloro-4-[(R)-(2,5-

diclorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(2,5-diclorofenil)(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetra-hidro-2H-piran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetra-hidro-2H-piran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-(2,3-diclorobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-etoxifenóxi)metil]-2-

tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(4-clorobenzil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[5-(2-clorofenil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2-iodofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-benzil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[(5-({4-[(4-clorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2-clorobenzil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-ciclo-hexiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-ciclo-hexiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(6,7-di-hidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-ilmetil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-ciano-1H-indol-1-il)metil]-2-

tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-{[4-{(3-metil-1H-pirrol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,3-di-hidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-1-ilmetil]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[5-cloro-4-[(R)-ciclo-hexil(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[5-cloro-4-[(S)-ciclo-hexil(hidróxi)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-di-hidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[5-cloro-4-[(R)-hidróxi(tetra-hidro-2H-piran-4-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[5-cloro-4-[(S)-hidróxi(tetra-hidro-2H-piran-4-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-{[4-{[2-(trifluormetóxi)fenoxi]metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-{[4-{(fenilsulfanil)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-{[4-[2-(4-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-ciano-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2,3-diclorofenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-etilfenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(6-(trifluormetil)-1H-indol-1-il]metil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-cianobenzil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2-(trifluormetil)fenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-{[3-(trifluormetil)fenil]sulfanil}-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2-isopropilfenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(2,5-di-hidrofuran-3-ilmetil)-2-

tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-ciano-1H-pirrol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilpropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilpropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-[(1S)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-[(1R)-1-hidróxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(ciclo-hexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(fenilsulfonil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(2-isopropoxifenóxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-[(5-{[5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[5-(3-clorobenzil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-3-flúor-2-hidrox ciclopentil}]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[5-(hidroximetil)-2-

furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-benzoil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2S)-2-(3-clorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-2,3'-bitiofen-5'-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2R)-2-(3-clorofenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-2,3'-bitiofen-5'-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-cloropiridin-3-il)metil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[5-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-benzoil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-({3-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-

il}metil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(benzilamino)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino)ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino)ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-cloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-cloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(2S)-2-(3-clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(2R)-2-(3-clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-[(3,3-difluorpirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-acetil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[4-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila;
sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila;
sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-[5-(3-clorobenzil)-3-metil-2-

tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-acetil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-cloro-5-(5-fenil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-ciclopropiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-ciclopropiltetra-hidrofuran-2-il]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-({5-[5-(fenilsulfonil)-2-furoil]pirimidin-4-il)amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-acetil-5-cloro-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-bromo-1H-imidazol-1-il)metil]-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil}pirimidin-4-il)amino}-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-

hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-

hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetra-hidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluormetil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluormetil)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,5-diflúor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,5-diflúor-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-flúor-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-6,7-di-hidro-4H-tieno[3,2-
c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-6,7-di-hidro-4H-tieno[3,2-
c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-
6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-
6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-
isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-di-hidro-1H-
isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-
isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-
hidroxiciclopentil]metila;
sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-
isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-
metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-
metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1'R)-1'H-
spiro[ciclopropane-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-
il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1'S)-1'H-
spiro[ciclopropane-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-
il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-
1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-
1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-

il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-

il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-di-

hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-

hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6,7-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6,7-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-diflúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-flúor-3,4-di-hidro-

1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-di-hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-3-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-3-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluormetil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluormetil)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-cloro-6,7-di-hidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-

hidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-di-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-8-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-8-flúor-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-2-metil-2,3-di-hidro-

1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciano-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciano-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-(trifluormetil)-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-(trifluormetil)-6,7-di-hidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-cloro-2-metil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-ciano-4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-ciano-4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-5-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-3-oxo-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-3-oxo-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(1R)-7-[(dimetilamino)metil]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-[(1S)-7-[(dimetilamino)metil]-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2-

hidroxiciclopentil]metila;

aminoacetato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5R)-8,8-diflúor-7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5S)-8,8-diflúor-7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(4S)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-

il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(4R)-2-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-

il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4S)-3-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({4-[(4R)-3-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

(1R)-7-cloro-1-(5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

(1S)-7-cloro-1-(5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

(1R)-7-cloro-1-(2-cloro-5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

(1S)-7-cloro-1-(2-cloro-5-[[4-({(1R,3S,4R)-3-hidróxi-4-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-di-hidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluormetil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

(2S)-2-amino-3-metilbutanoato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(8S)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(8R)-2-metóxi-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1R)-4-oxo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({4-[(1S)-4-oxo-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazol-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazol-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

3-[(fosfono-óxi)metil]benzoato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-metil-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(pirrolidin-1-il)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(pirrolidin-1-il)-5,8-di-hidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-benzil-1,3-tiazol-2-il)carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2,3-di-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(5-{[4-(3-metilbenzil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-di-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobenzil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-di-hidroxíciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidróxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

7. Entidade química, caracterizada pelo fato de que a entidade química é escolhida dentre:

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-

imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-dimetil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-1,3-di-hidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-cloro-3,4-di-hidroisoquinolin-1-il)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(difluormetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(difluormetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxíciclopentil]metila;
 sulfamato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentil (2S)-2-aminopropanoato;
 (2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila;
 [4-(fosfono-óxi)fenil]acetato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il](metil)amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;
 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il](metil)amino}-2-hidroxíciclopentil]metila;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

8. Entidade química, caracterizada pelo fato de que é escolhida dentre:

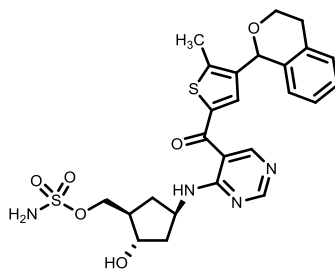
[4-(fosfono-óxi)fenil]acetato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila; ou

aminoacetato de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

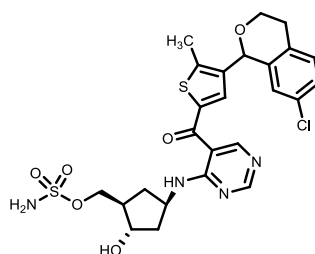
[(sulfamoilóxi)metil]ciclopentila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

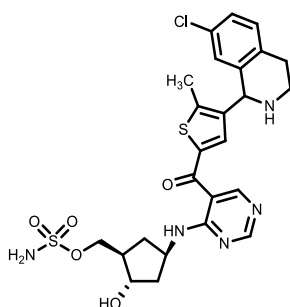
9. Entidade química, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é escolhido a partir de:



I-256;



I-257;



I-263;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

10. Entidade química, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que é escolhida a partir de:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxíciclopentil]metila

I-256

e

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-

- isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-256a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-256b sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila;
- e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

11. Entidade química, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o composto a Forma 1 cristalina de:

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila da fórmula I-256b,

em que a Forma 1 é determinada por um pico de difração de pó de raio X de 2θ ângulo de $21,1^\circ$.

12. Entidade química, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que é escolhida a partir de:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

I-257 e

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

I-257a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-di-hidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila

I-257b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

13. Entidade química, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que é a Forma 1 cristalina de:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila da fórmula I-257b;

em que a Forma 1 é determinada por um pico de difração de pó de raio X de 2θ ângulo de $25,2^\circ$.

14. Entidade química, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que é escolhida a partir de:

I-263a Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

I-263b Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

15. Entidade química, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que é a Forma 1 cristalina de:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metila da fórmula I-263a;

em que a Forma 1 é determinada por um pico de difração de pó de raio X de 2θ ângulo de $21,6^\circ$

Forma 2 cristalina de:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila da fórmula I-263a;

em que a Forma 2 é determinada por um pico de difração de pó de raio X de 2θ ângulo de $19,0^\circ$; ou

Forma 3 cristalina de:

Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila da fórmula I-263a;

em que a Forma 3 é determinada por um pico de difração de pó de raio X de 2θ ângulo de $15,6^\circ$.

16. Entidade química, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que é escolhida a partir de:

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metila da fórmula I-263b e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende a entidade química ou o sal farmaceuticamente aceitável, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

18. Uso da entidade química, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para o tratamento de câncer.

19. Entidade química, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que é para uso no tratamento de câncer.

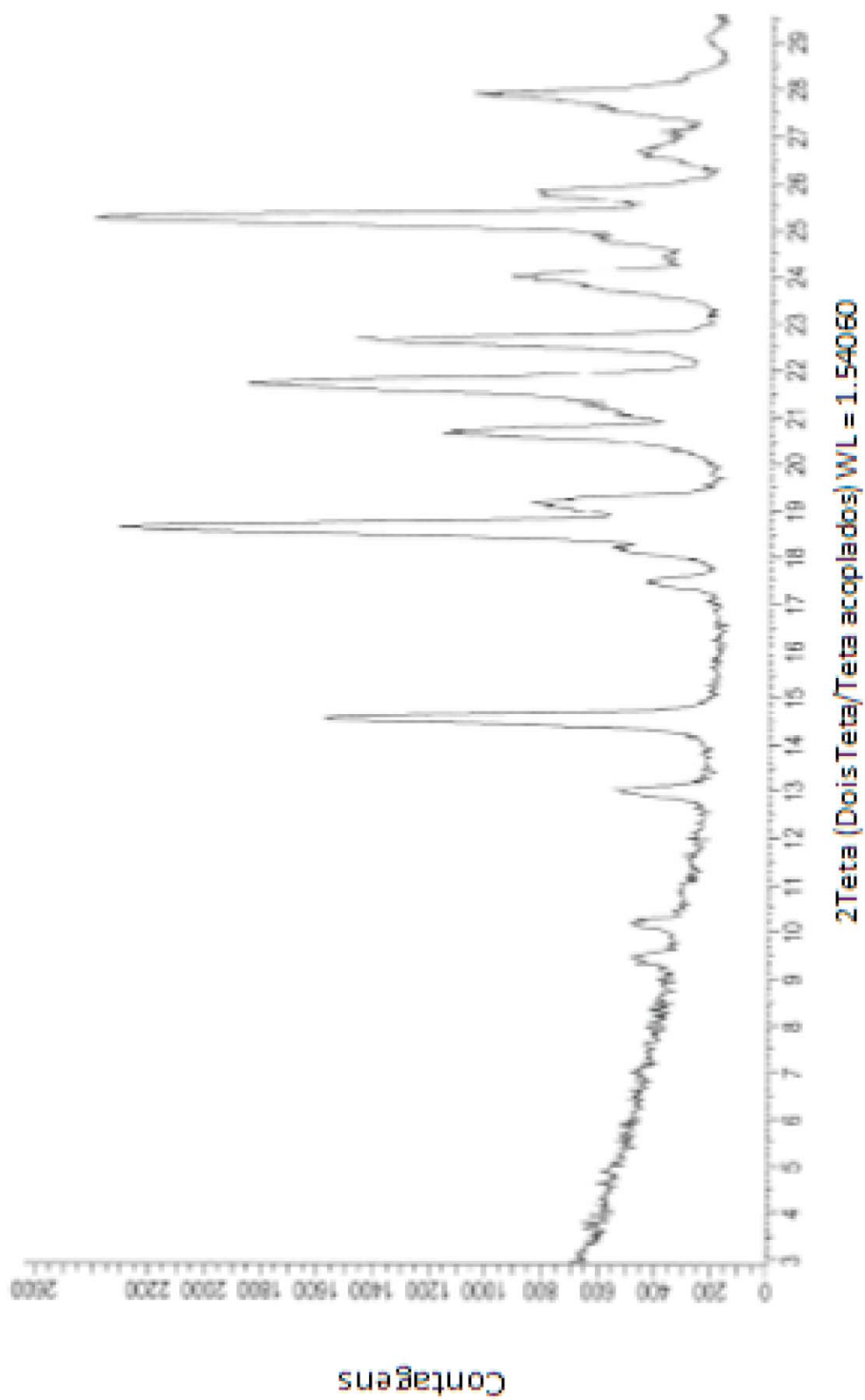


FIG. 1

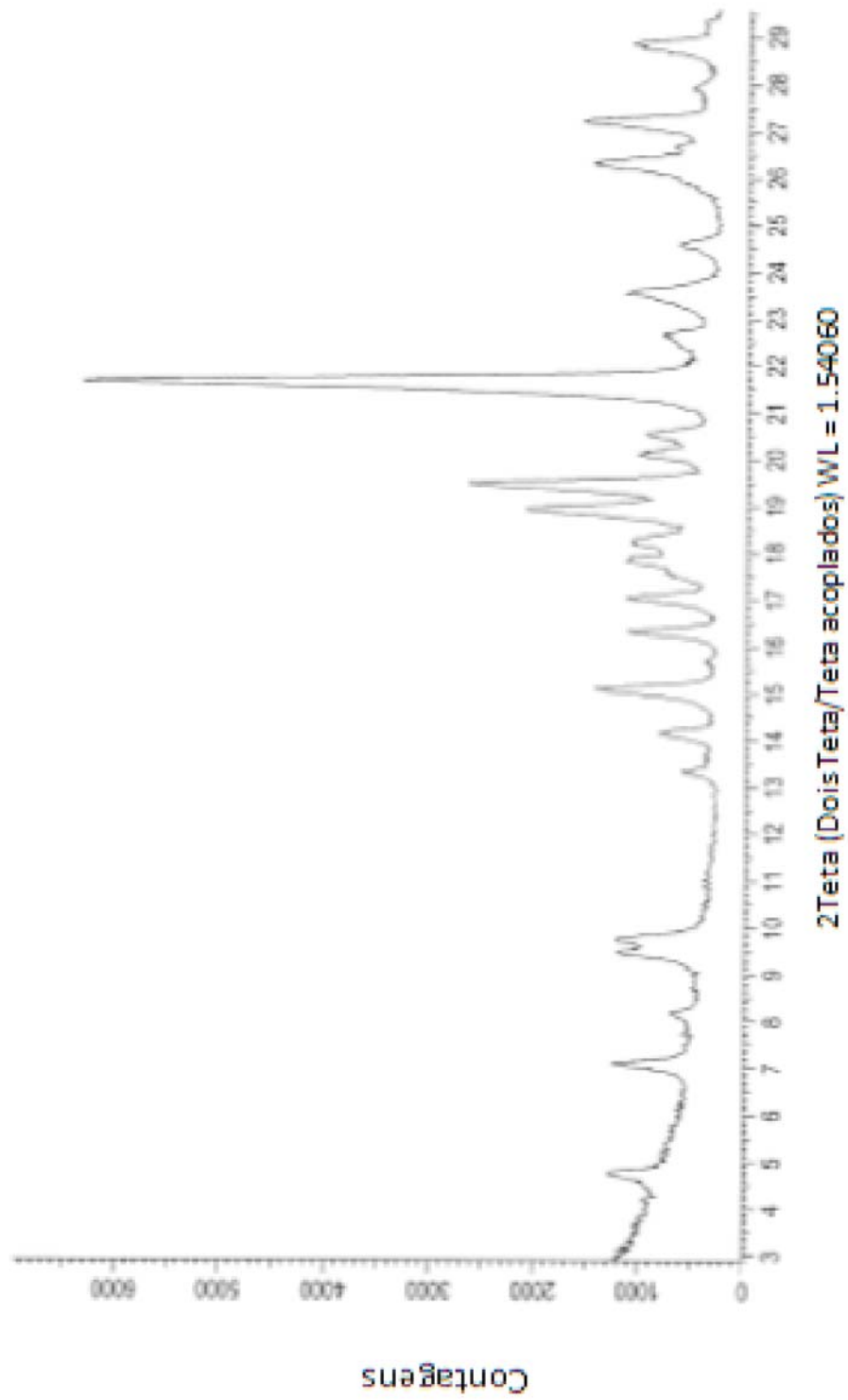


FIG. 2

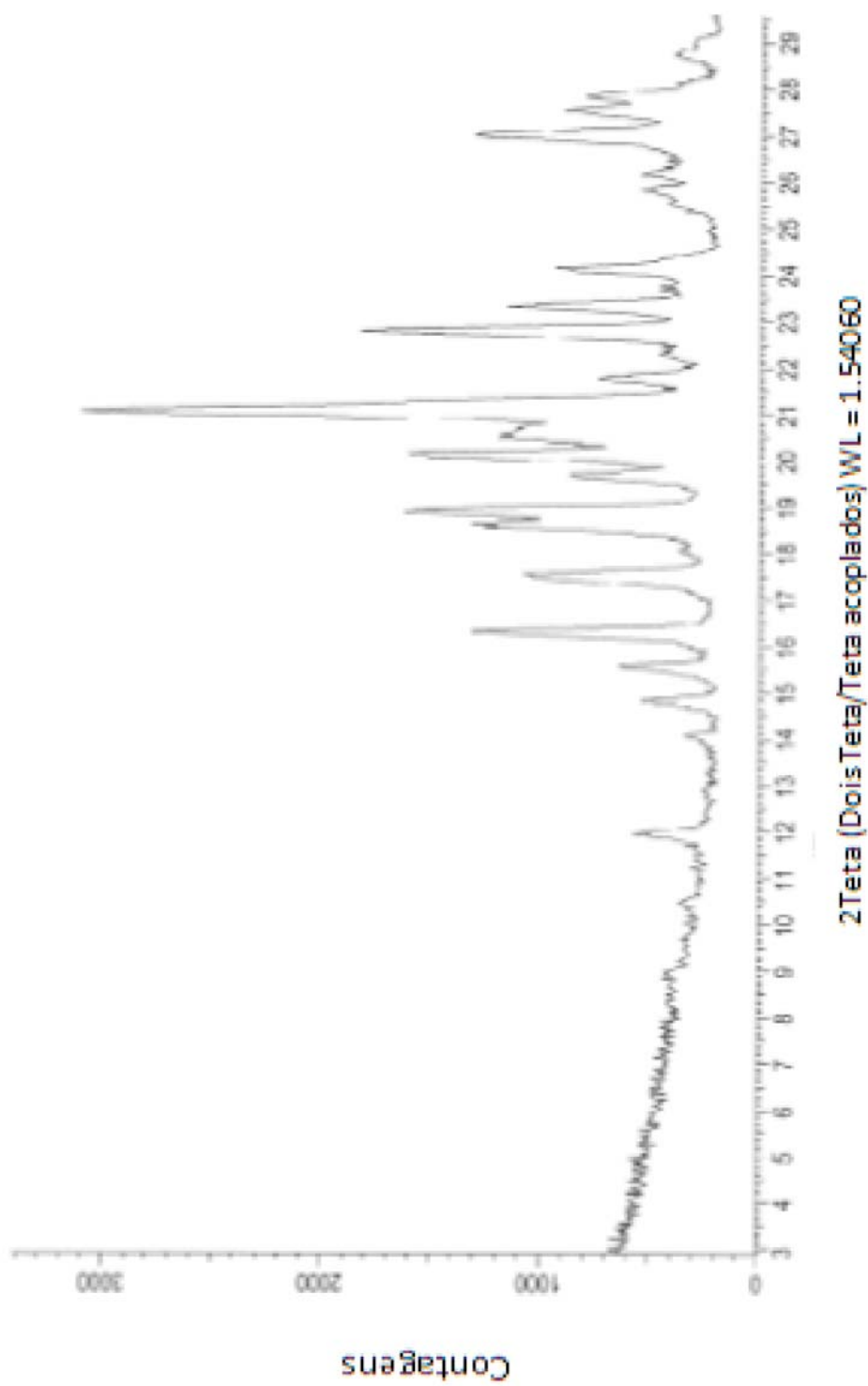


FIG. 3

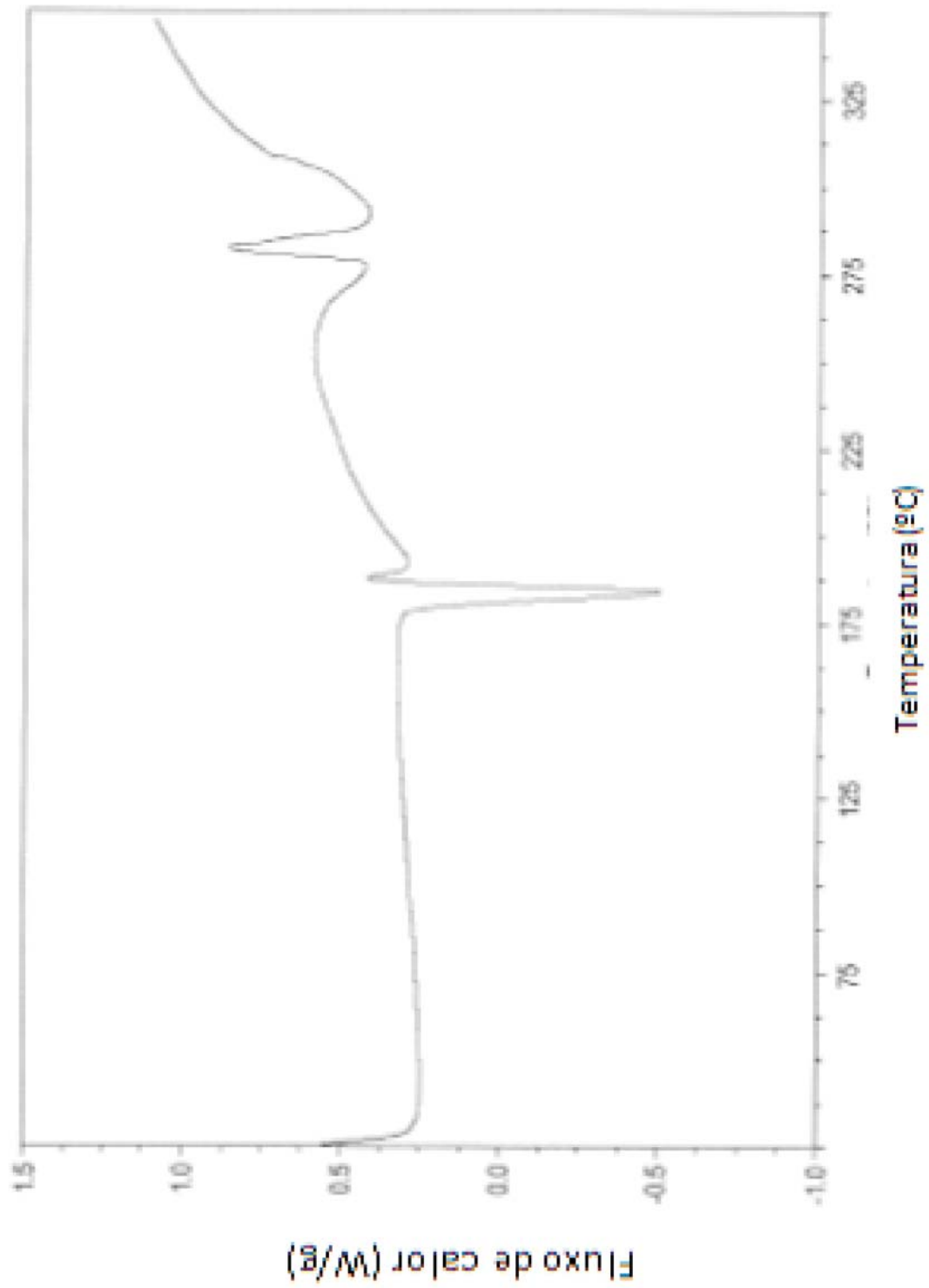


FIG. 4

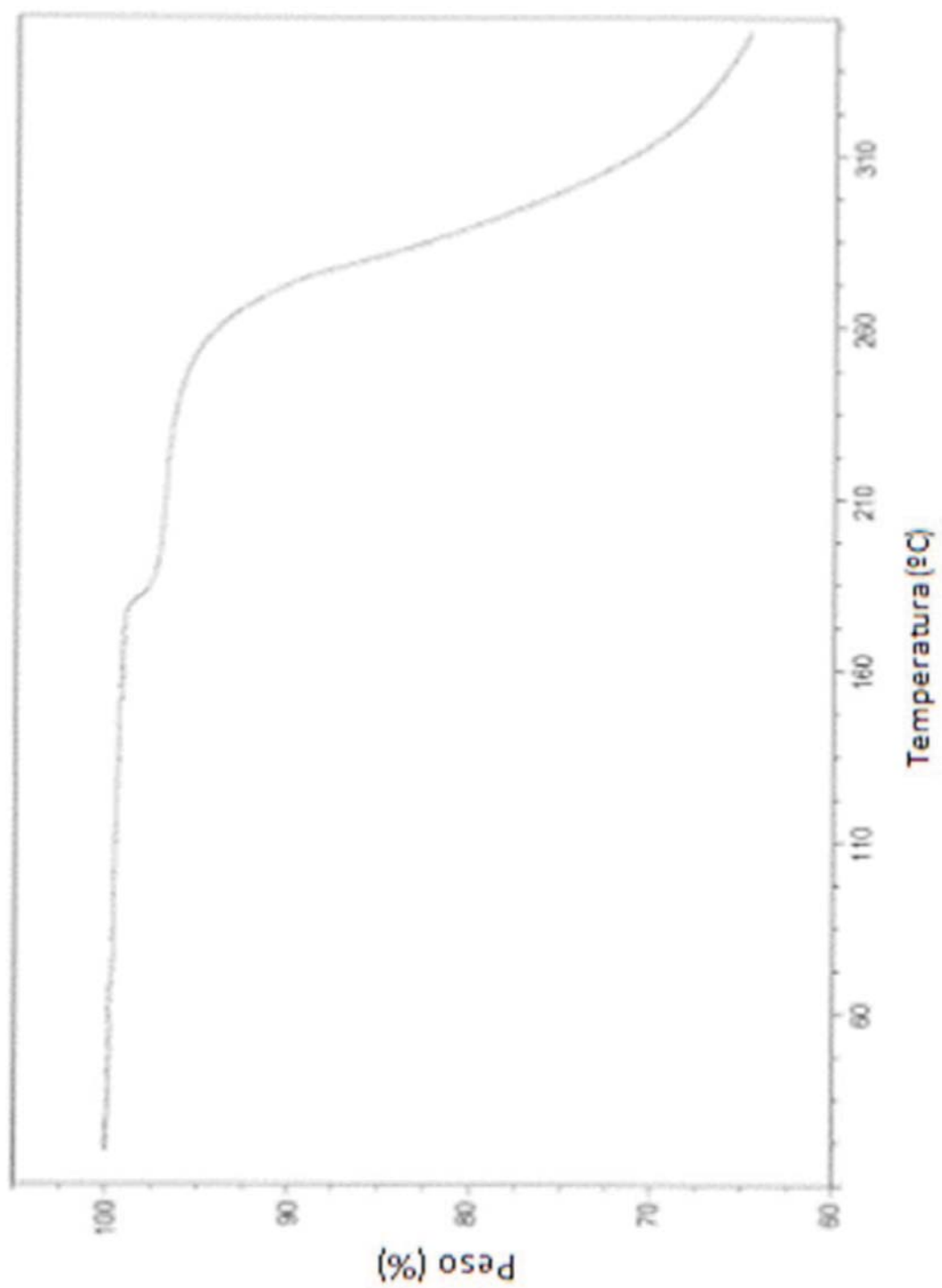


FIG. 5

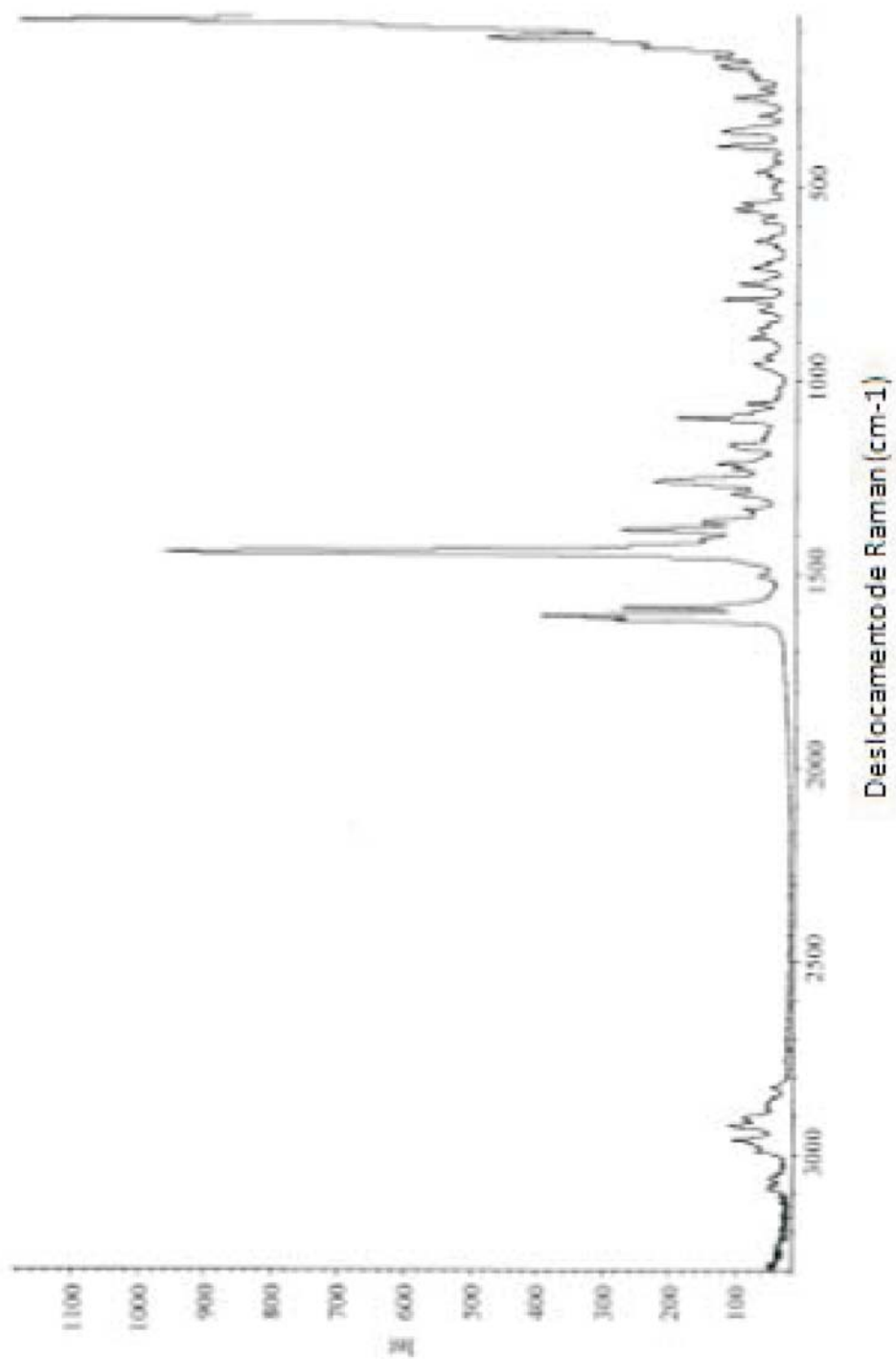
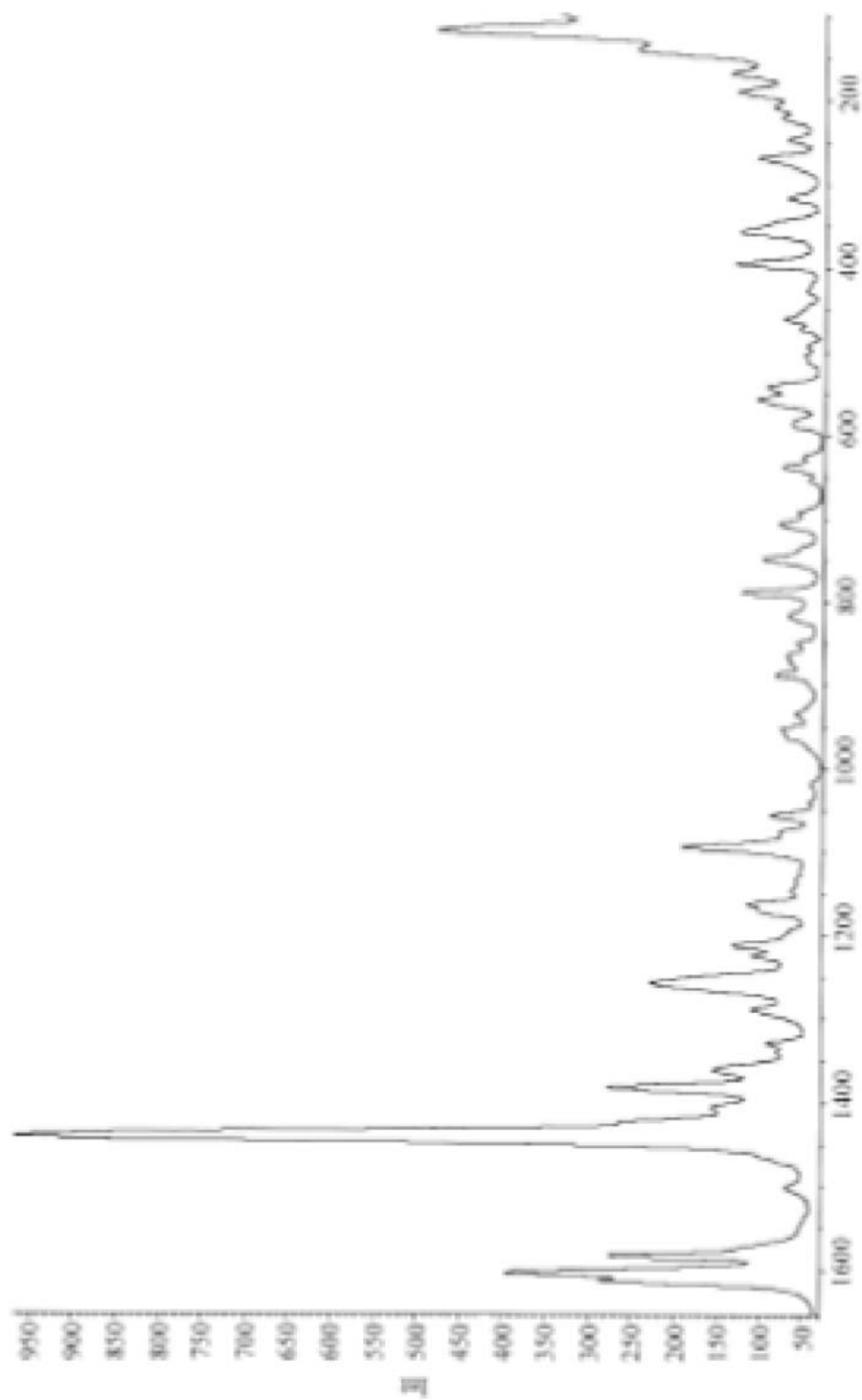


FIG. 6



Deslocamento de Raman (cm⁻¹)

FIG. 7

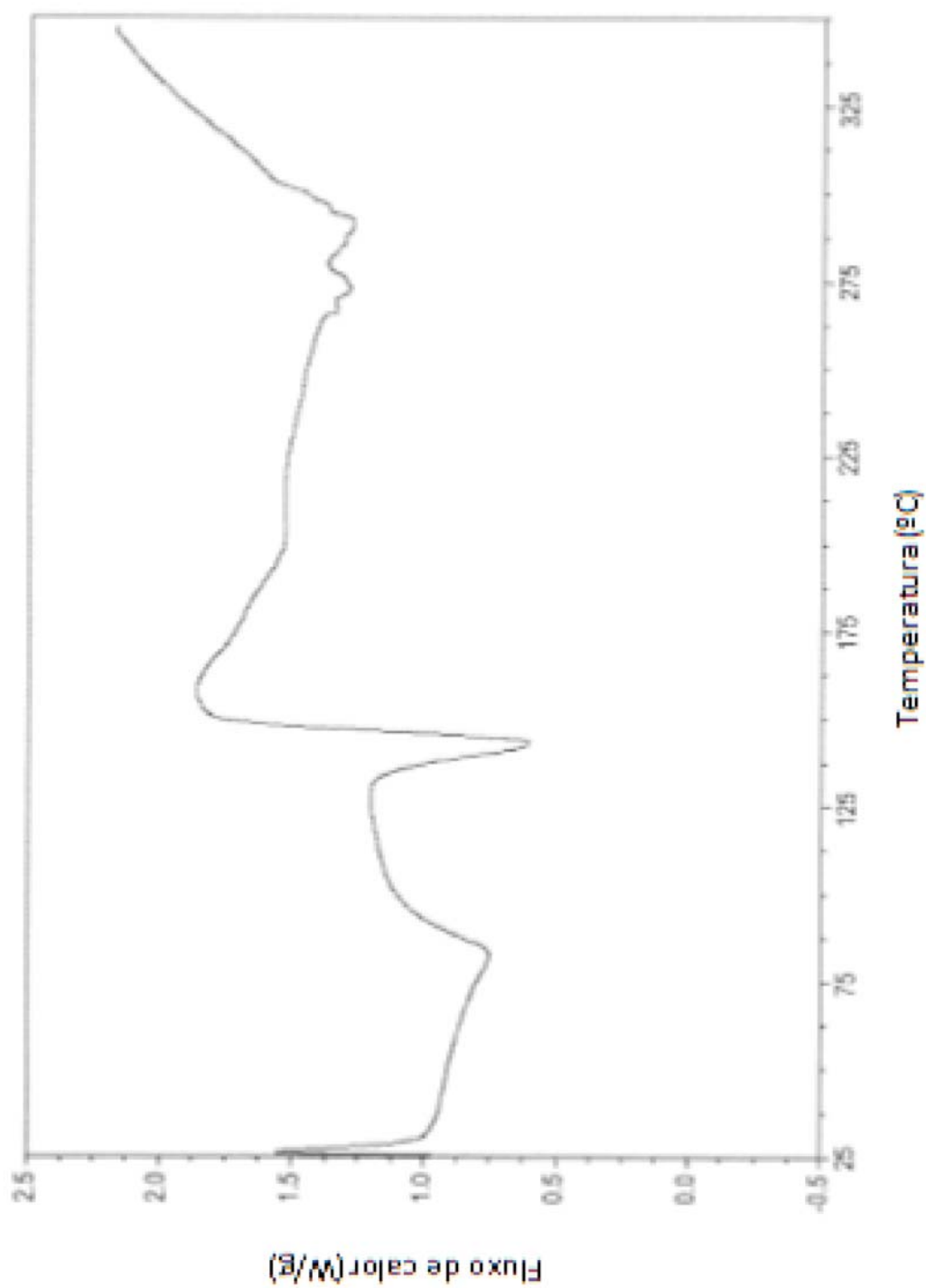


FIG. 8

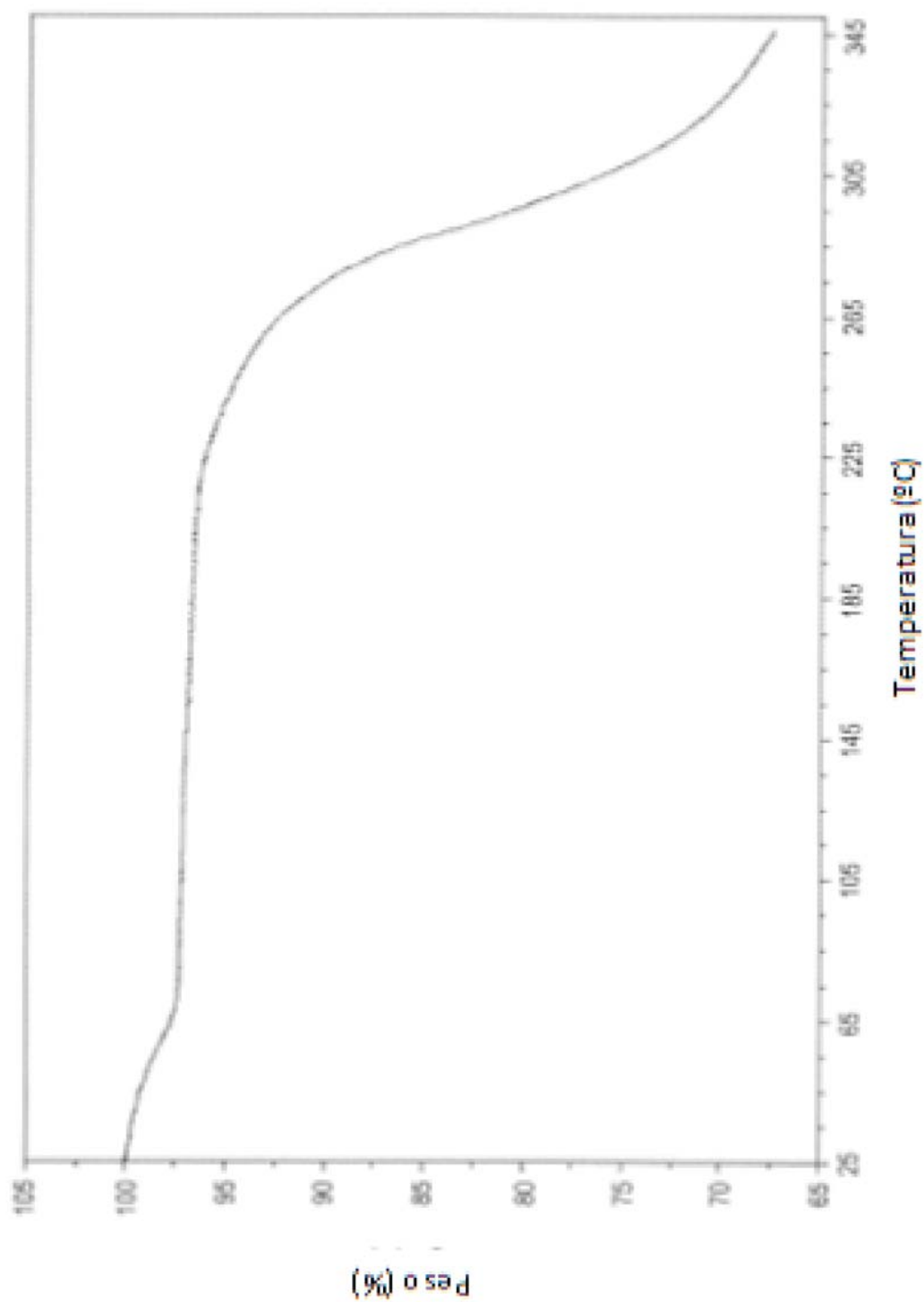
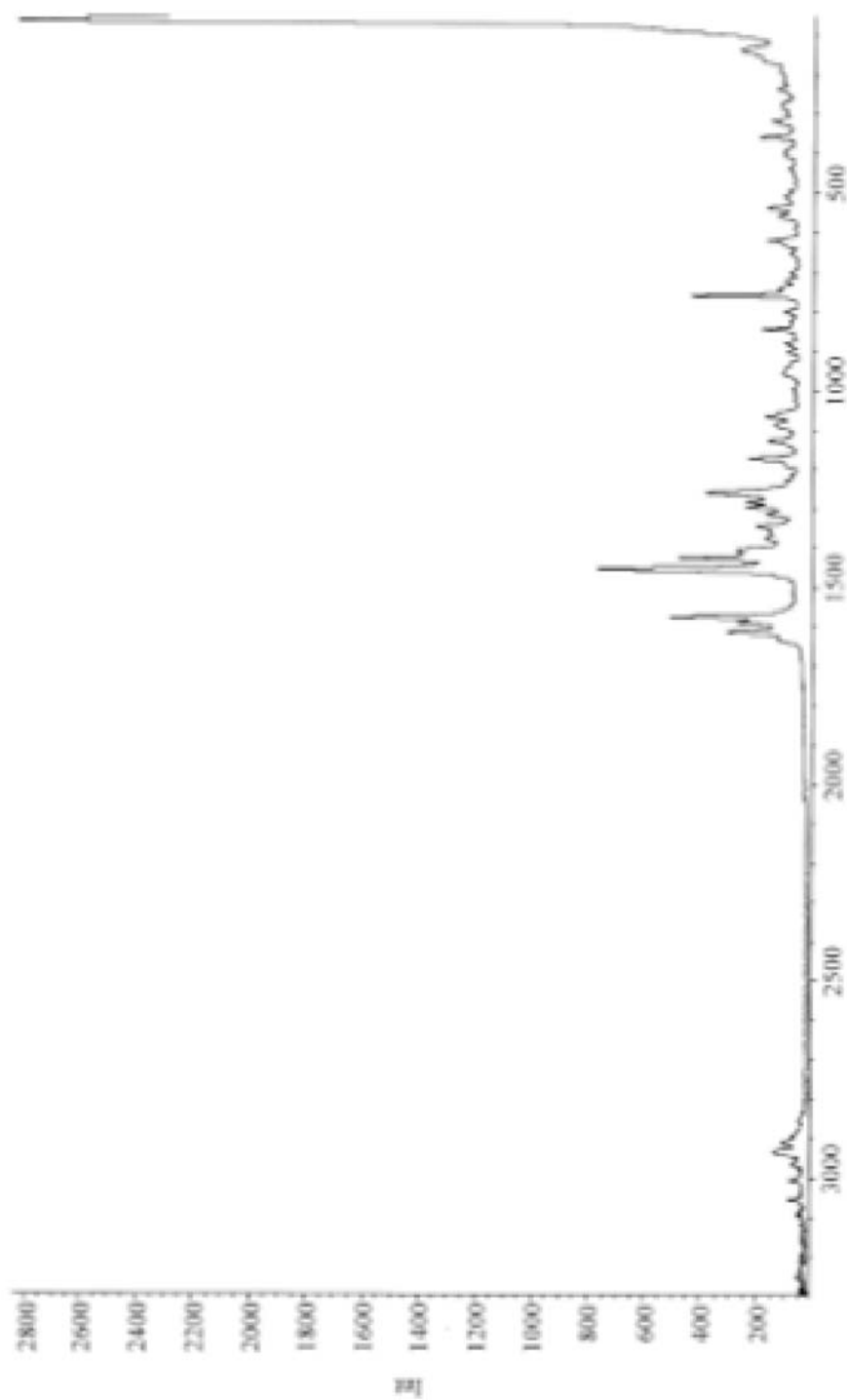


FIG. 9



deslocamento de Raman (cm⁻¹)

FIG. 10

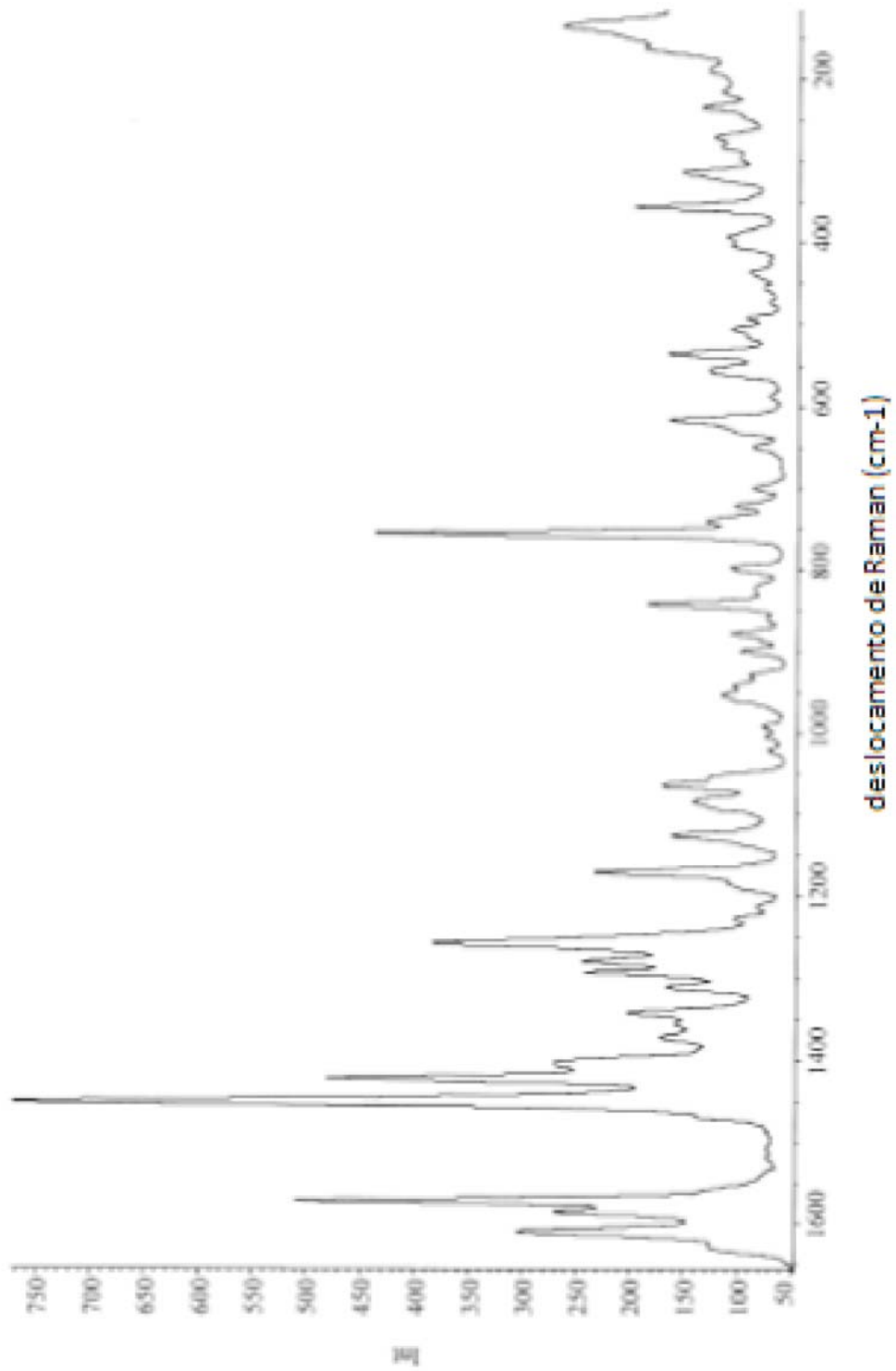


FIG. 11

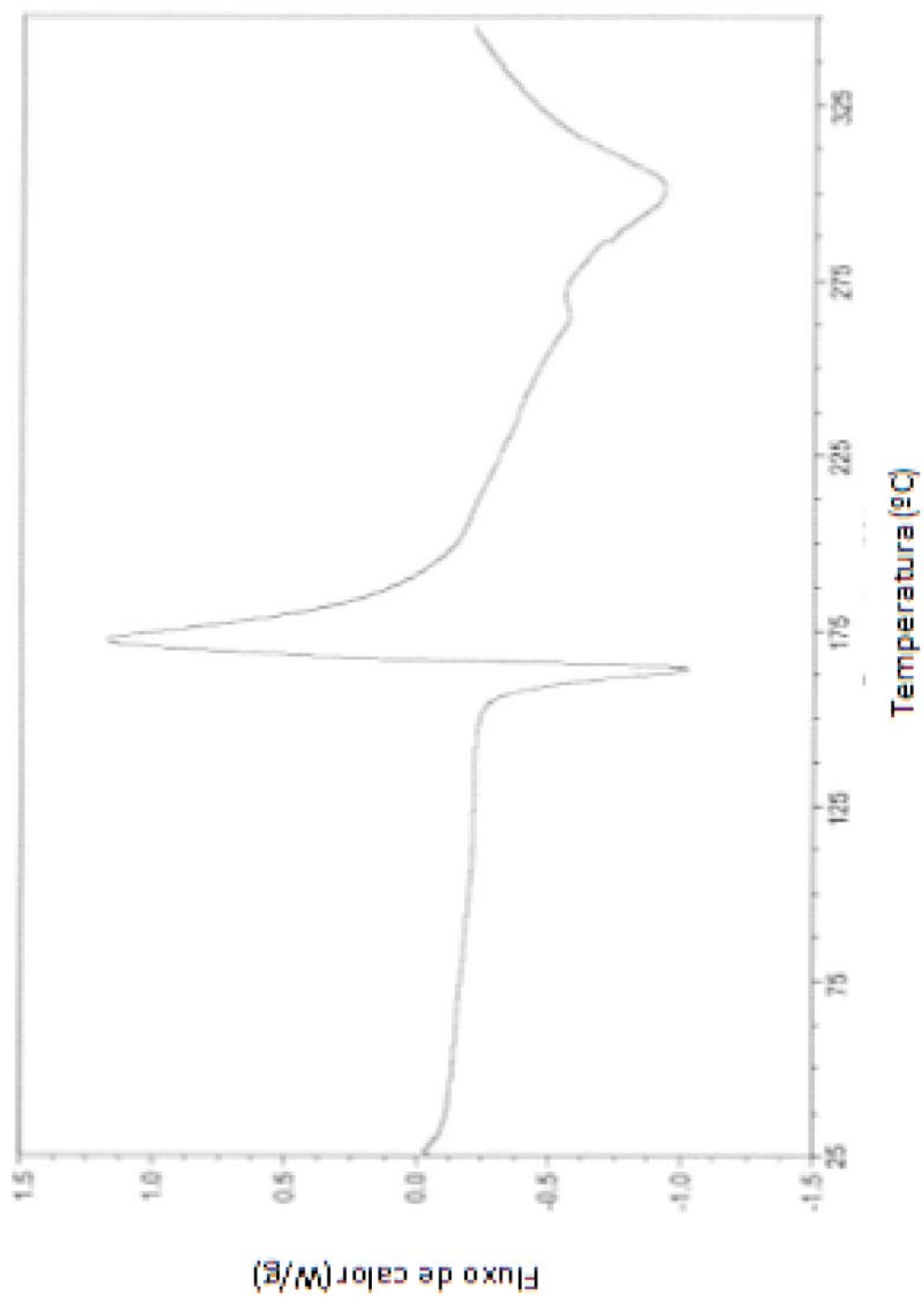


FIG. 12

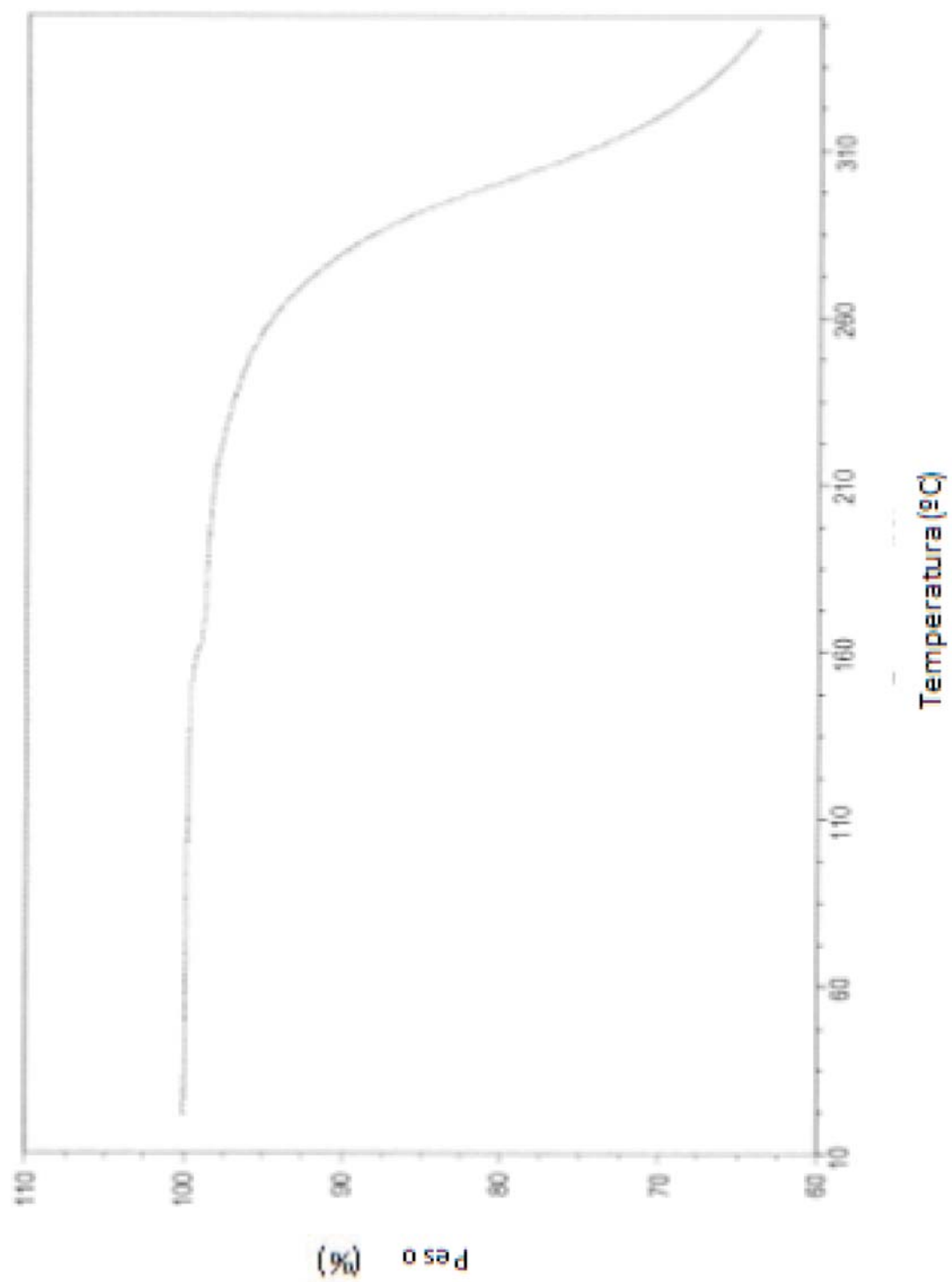


FIG. 13

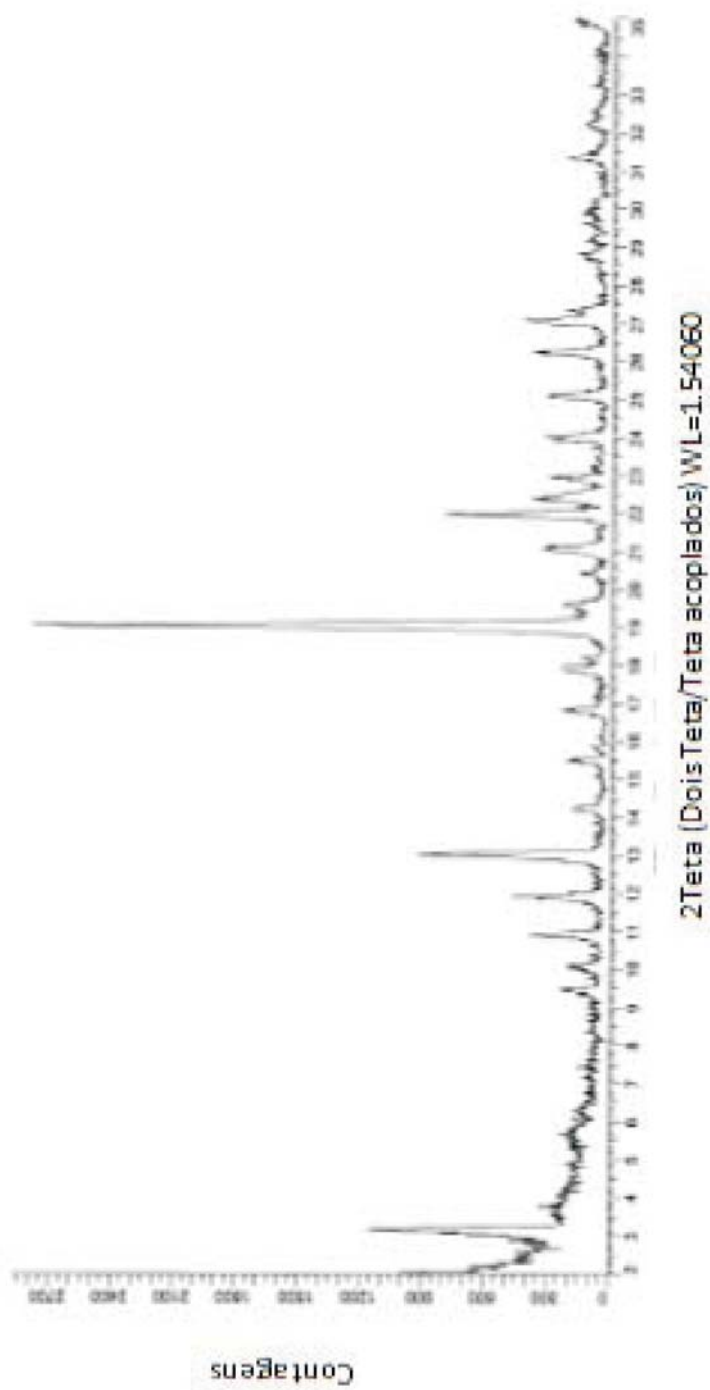


FIG. 14

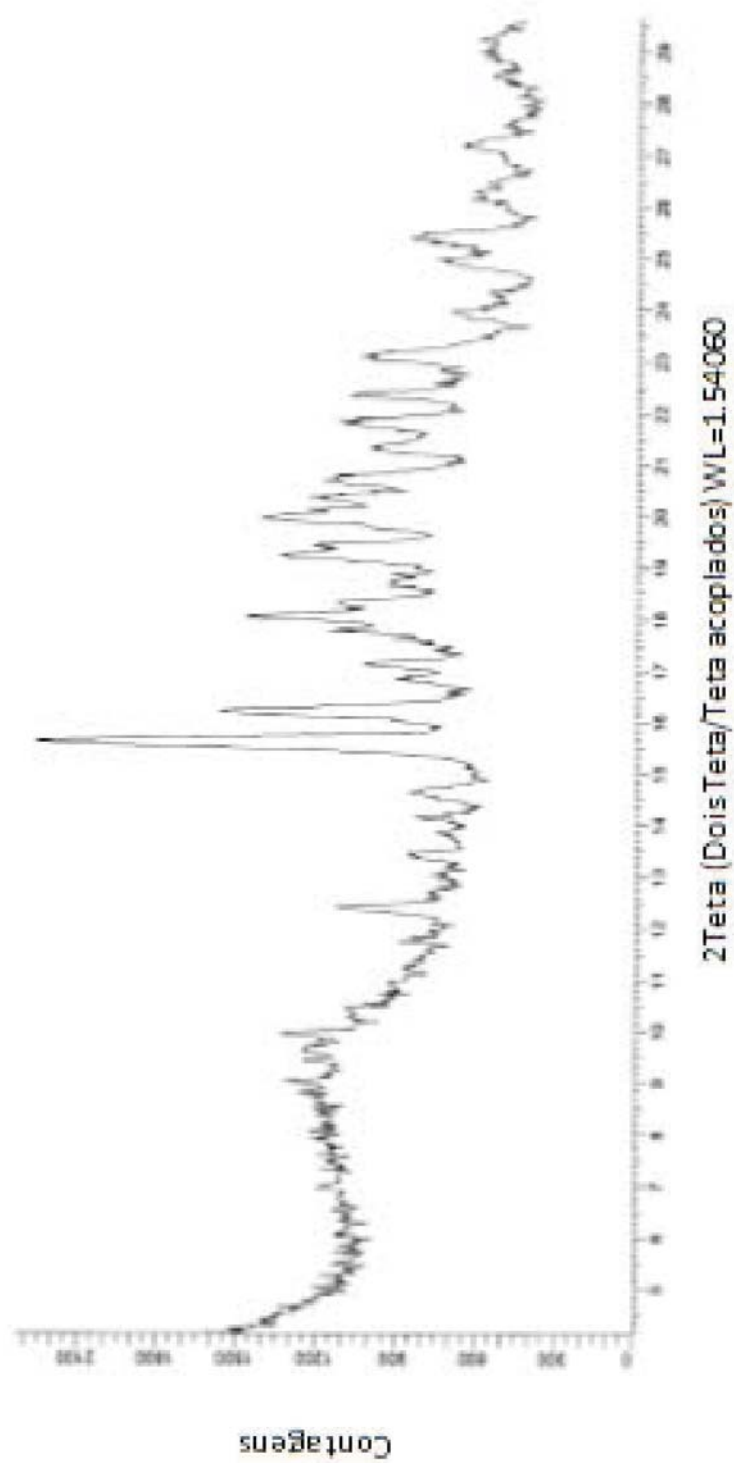


FIG. 15

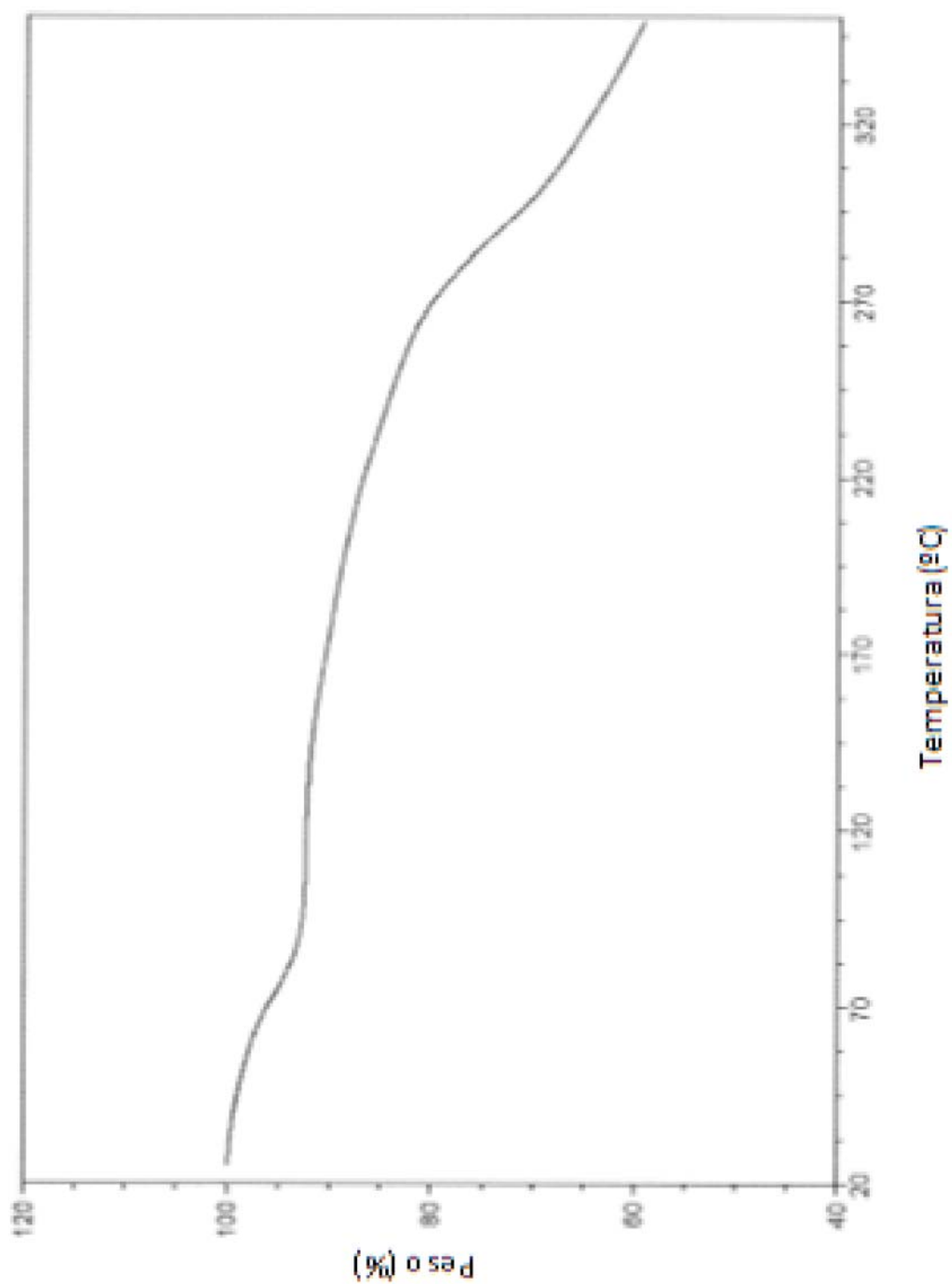


FIG. 16

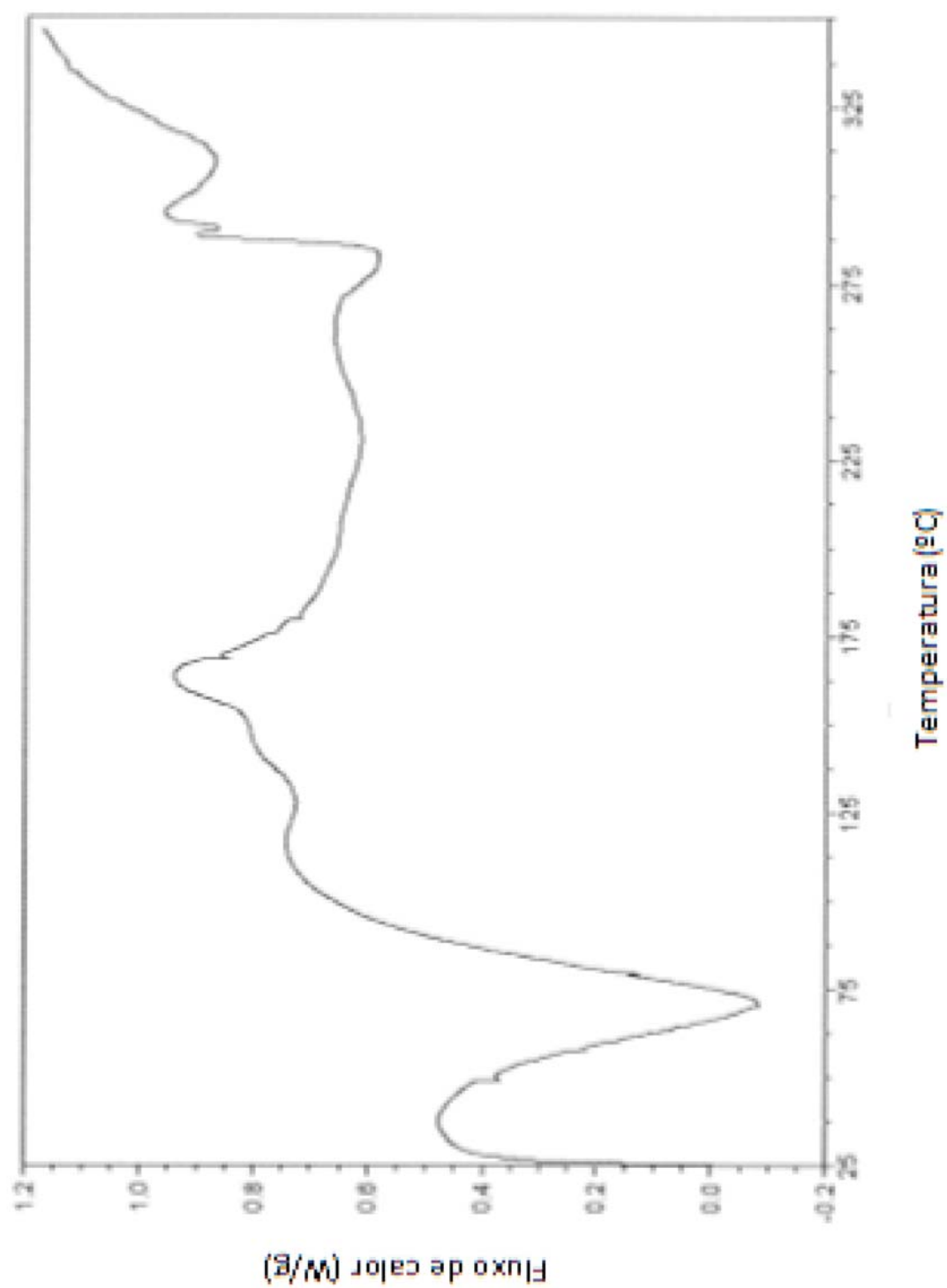


FIG. 17