



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

**(21) BR 112020004101-7 A2**



**(22) Data do Depósito:** 28/08/2018

**(43) Data da Publicação Nacional:** 24/09/2020

---

**(54) Título:** COMPOSTOS DE ESPIROCICLO E MÉTODOS PARA PRODUZIR E USAR OS MESMOS

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/27; A61K 31/435; A61K 31/438; C07D 295/205; C07D 403/04; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 29/08/2017 US 62/551,721.

**(71) Depositante(es):** LUNDBECK LA JOLLA RESEARCH CENTER, INC..

**(72) Inventor(es):** CHERYL A GRICE; OLIVIA D. WEBER; DANIEL J. BUZARD; MICHAEL B. SHAGHAFI; TODD K. JONES.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2018048372 de 28/08/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/046318 de 07/03/2019

**(85) Data da Fase Nacional:** 28/02/2020

**(57) Resumo:** São fornecidos na presente invenção compostos e composições úteis como moduladores de MAGL. Ademais, os compostos e composições em questão são úteis para o tratamento de dor.

## COMPOSTOS DE ESPIROCICLO E MÉTODOS PARA PRODUZIR E USAR OS MESMOS

### REFERÊNCIA CRUZADA

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório nº U.S. 62/551.721, depositado em 29 de agosto de 2017, que está incorporado a título de referência ao presente documento em sua totalidade.

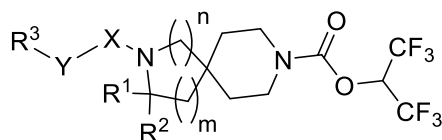
### ANTECEDENTES

[0002] A monoacilglicerol lipase (MAGL) é uma enzima responsável por hidrolisar endocanabinoides, tal como 2-AG (2-araquidonoilglicerol), um lipídio à base de araquidonato, no sistema nervoso.

### BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0003] Esta revelação fornece, por exemplo, compostos e composições que são moduladores de MAGL, e seu uso como agentes medicinais, processos para sua preparação, e composições farmacêuticas que incluem os compostos revelados como pelo menos um ingrediente ativo. A revelação também fornece o uso de compostos revelados como medicamentos e/ou na fabricação de medicamentos para a inibição de atividade de MAGL em animais de sangue quente, tais como seres humanos.

[0004] Em um aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (III):



Fórmula (III);

em que:

X é -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)-;

Y é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila ou C<sub>3-8</sub> cicloalquila;

R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos com um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- ( $C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-CH_2C(O)N(H)SO_2R^8$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída com  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

cada  $R^8$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

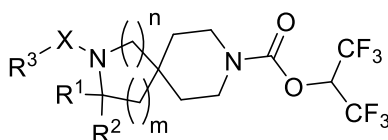
$n$  é 0 ou 1; e

$m$  é 1 ou 2; desde que, quando  $n$  for 0, então,  $m$  é 2; e quando  $n$  for 1, então,  $m$  é 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0005] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é uma ligação. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é -CH<sub>2</sub>-. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é -CH<sub>2</sub>-. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é C<sub>3-8</sub> cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é ciclopropila.

[0006] Em outro aspecto, é fornecido um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I);

em que:

X é -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)-;

R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos com um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil-( $C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída com  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

$n$  é 0 ou 1; e

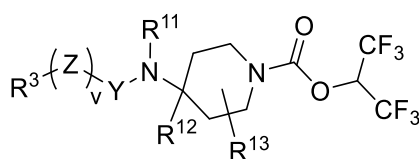
$m$  é 1 ou 2; desde que, quando  $n$  for 0, então,  $m$  é 2; e quando  $n$  for 1, então,  $m$  é 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0007] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H. Em outra modalidade,

é fornecido um composto de Fórmula (I) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  e  $R^2$  são ambos H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é  $-\text{CH}_2-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é  $-\text{C}(\text{O})-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que n é 0 e m é 2. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que n é 1 e m é 1.

[0008] Em outro aspecto, é fornecido um composto de Fórmula (II):



Fórmula (II);

em que:

Y é  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{C}(\text{O})-$ ;

Z é  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquila;

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros

e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos com um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída com  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

$R^{11}$  é H,  $C_{1-6}$  alquila ou  $-C_{1-6}$  alquil-O- $C_{1-6}$  alquila;

$R^{12}$  é  $C_{1-6}$  alquila;

$R^{13}$  é H ou  $C_{1-6}$  alquila; e

v é 0 ou 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

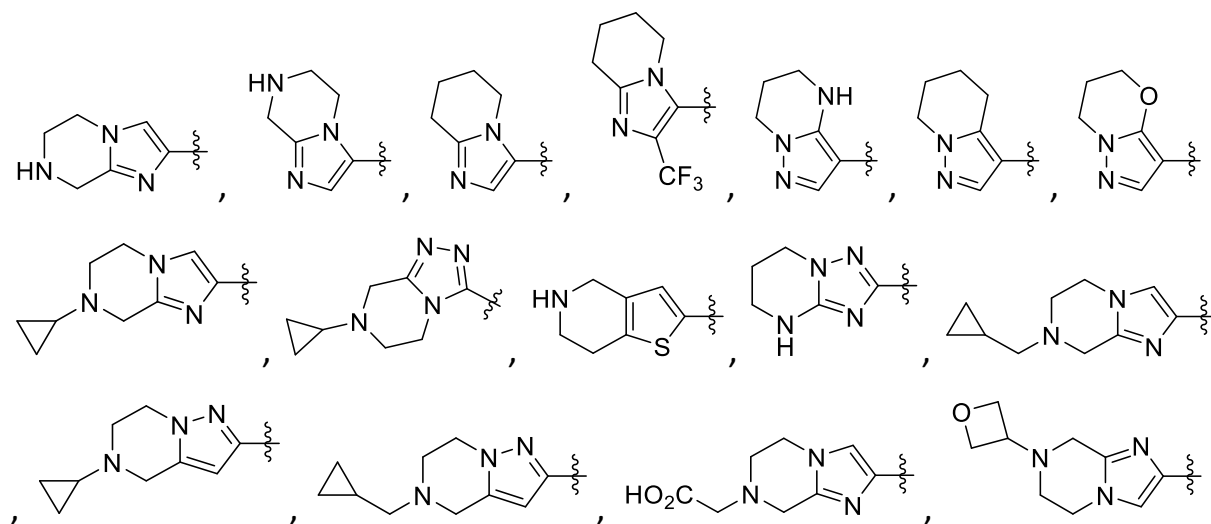
[0009] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{13}$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-

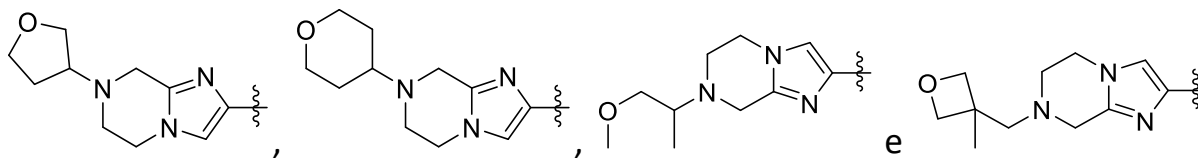
óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $v$  é 0. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $v$  é 1. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $Y$  é  $-C(O)-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $Y$  é  $-CH_2-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $Y$  é  $-C(O)-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{12}$  é  $-CH_3$ .

[0010] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com



5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes forma um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil ( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:

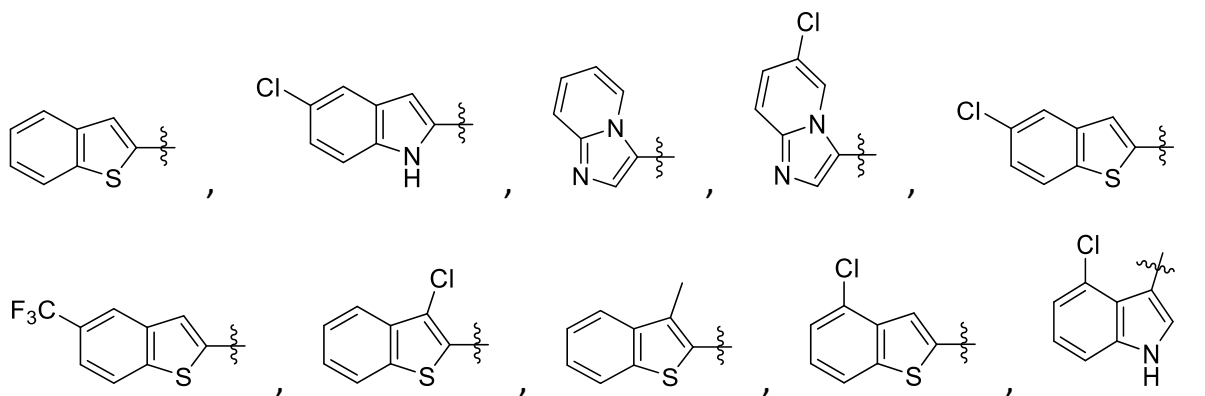


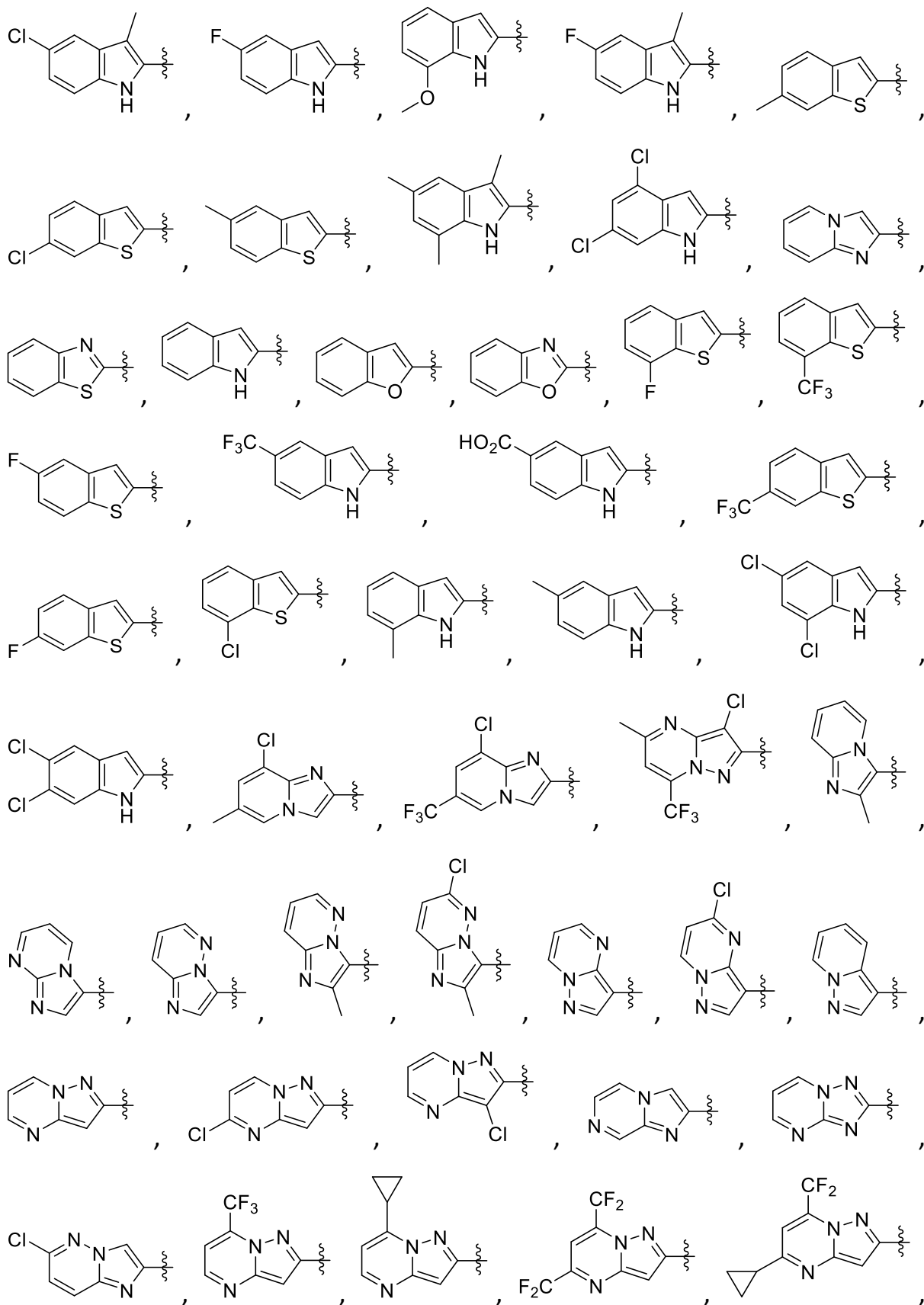


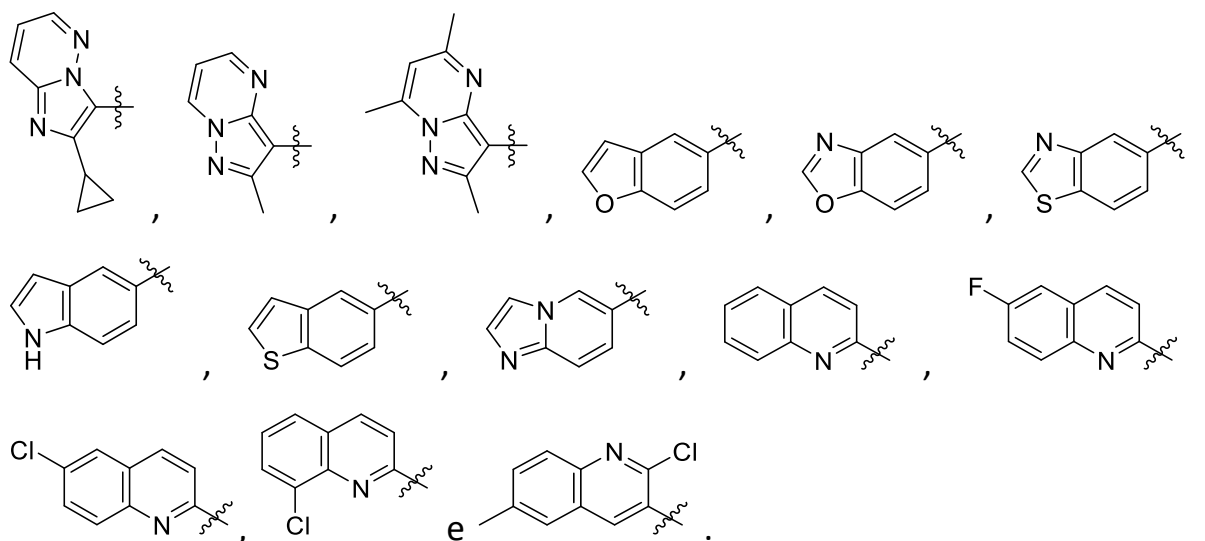
. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$ alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido,

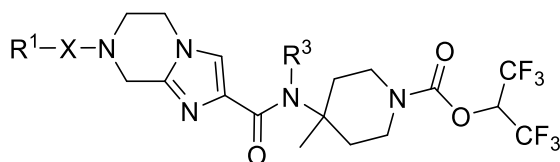
estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:







[0011] Em outro aspecto, é fornecido um composto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

em que:

X é uma ligação, -C(O)- ou -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> é selecionado dentre C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, fenila e C<sub>1-9</sub> heteroarila; em que C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, fenila e C<sub>1-9</sub> heteroarila são opcionalmente substituídas por um, dois ou três R<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila; e

R<sup>3</sup> é H, C<sub>1-6</sub> alquila ou -C<sub>1-6</sub> alquil-O-C<sub>1-6</sub> alquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0012] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é uma ligação. Em outra

modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é -C(O)-. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é -S(O)<sub>2</sub>-. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é C<sub>3-8</sub> cicloalquila opcionalmente substituída por um, dois ou três R<sup>2</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila opcionalmente substituída por um, dois ou três R<sup>2</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída por um, dois ou três R<sup>2</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é C<sub>1-9</sub> heteroarila opcionalmente substituída por um, dois ou três R<sup>2</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de

Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é  $C_{1-6}$  alquila.

[0013] Em outra modalidade, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento, ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0014] Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor em um paciente que precisa do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor neuropática em um paciente que precisa do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor inflamatória em um paciente que precisa do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0015] Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar uma doença ou distúrbio em um paciente que compreende administrar ao paciente que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento, ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou um sal



farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a doença é selecionada dentre enxaqueca, distúrbio de epilepsia/convulsão, neuromielite óptica (NMO), síndrome de Tourette, distúrbio de tique motor persistente, distúrbio de tique vocal persistente e dor abdominal associada à síndrome do intestino irritável. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar enxaqueca em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar distúrbio de epilepsia/convulsão em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar neuromielite óptica (NMO) em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar síndrome de Tourette em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar enxaqueca em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II),

(III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar distúrbio de tique vocal persistente em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor abdominal associada à síndrome do intestino irritável em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) descrito no presente documento ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0016] Esta revelação é direcionada, pelo menos em parte, a moduladores ou inibidores de MAGL. Por exemplo, são fornecidos no presente documento compostos com capacidade para inibir MAGL.

[0017] Conforme usado no presente documento e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um(a)”, “e” e “o(a)” incluem referências no plural exceto quando o contexto dita claramente de outro modo. Dessa forma, por exemplo, a referência a “um agente” inclui uma pluralidade de tais agentes e a referência à “célula” inclui a referência a uma ou mais células (ou a uma pluralidade de células) e equivalentes das mesmas. Quando são usadas faixas no presente documento para propriedades físicas, como peso molecular ou propriedades químicas, como fórmulas químicas, todas as combinações e subcombinações de faixas e modalidades específicas nas mesmas destinam-se a serem incluídas. O termo “cerca de” quando se refere a um número ou uma faixa

numérica significa que o número ou a faixa numérica mencionada é uma aproximação dentro da variabilidade experimental (ou dentro do erro experimental estatístico) e, dessa forma, o número ou a faixa numérica varia entre 1% e 15% do número ou faixa numérica citada. O termo “que compreende” (e termos relacionados como “compreender” ou “compreende” ou “ter” ou “incluir”) não se destina a excluir o fato de que, em certas modalidades, por exemplo, uma modalidade de qualquer composição de substância, a composição, método ou processo, ou similares, descrito no presente documento, pode “consistir” ou “consiste essencialmente” nas características descritas.

### Definições

[0018] Conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, exceto quando especificado de outro modo, os termos a seguir têm o significado indicado abaixo.

[0019] Conforme usado no presente documento,  $C_1-C_x$  inclui  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  . . .  $C_1-C_x$ .  $C_1-C_x$  se refere ao número de átomos de carbono que constituem a porção química que o mesmo designa (excluindo substituintes opcionais).

[0020] “Amino” se refere ao radical  $-NH_2$ .

[0021] “Ciano” se refere ao radical  $-CN$ .

[0022] “Nitro” se refere ao radical  $-NO_2$ .

[0023] “Oxa” se refere ao radical  $-O-$ .

[0024] “Oxo” se refere ao radical  $=O$ .

[0025] “Tioxo” se refere ao radical  $=S$ .

[0026] “Imino” se refere ao radical  $=N-H$ .

[0027] “Oximo” se refere ao radical  $=N-OH$ .

[0028] “Alquila” ou “alquilenos” se refere a um radical de cadeia de hidrocarbonetos reta ou ramificada que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, não contendo insaturação, que tem de um a quinze

átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alquila). Em certas modalidades, uma alquila compreende um a treze átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> alquila). Em certas modalidades, uma alquila compreende um a oito átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende um a seis átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende um a cinco átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende um a quatro átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende um a três átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende um a dois átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende um átomo de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende cinco a quinze átomos de carbono (por exemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende cinco a oito átomos de carbono (por exemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende dois a cinco átomos de carbono (por exemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alquila). Em outras modalidades, uma alquila compreende três a cinco átomos de carbono (por exemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> alquila). Em outras modalidades, o grupo alquila é selecionado dentre metila, etila, 1-propila (*n*-propila), 1-metiletila (*iso*-propila), 1-butila (*n*-butila), 1-metilpropila (*sec*-butila), 2-metilpropila (*iso*-butila), 1,1-dimetiletila (*terc*-butila) e 1-pentila (*n*-pentila). A alquila está ligada ao restante da molécula por uma ligação simples. A não ser que especificamente determinado de outro modo no relatório descritivo, um grupo alquila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanila, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>f</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>, -OC(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (em que t é 1 ou 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (em que t é 1 ou 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (em que

t é 1 ou 2) e  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (em que t é 1 ou 2), em que cada  $R^a$  é, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada  $R^f$  é, independentemente, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

[0029] "Alcóxi" refere-se a um radical ligado através de um átomo de oxigênio da fórmula -O-alquila, em que a alquila é uma cadeia de alquila conforme definido acima.

[0030] "Alquenila" se refere a um grupo radical de cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que tem de dois a doze átomos de carbono. Em certas modalidades, uma alquenila compreende dois a oito átomos de carbono. Em outras modalidades, uma alquenila compreende dois a seis átomos de carbono. Em outras modalidades, uma alquenila compreende dois a quatro átomos de carbono. A alquenila é ligada ao restante da molécula por uma ligação simples, por exemplo, etenila (isto é, vinila), prop-1-enila (isto é, alila), but-1-enila, pent-1-enila, penta-1,4-dienila e similares. A não ser que especificamente determinado de outro modo no relatório descritivo, um grupo alquenila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanila,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)-NR^aR^f$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (em que t é 1 ou 2),  $-S(O)_tOR^a$  (em que t é 1 ou 2),  $-S(O)_tR^f$  (em que t é 1 ou 2) e  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (em que t é 1 ou 2), em que cada  $R^a$  é, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada  $R^f$  é, independentemente, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

[0031] “Alquinila” refere-se a um grupo radical de cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, que tem de dois a doze átomos de carbono. Em certas modalidades, uma alquinila compreende dois a oito átomos de carbono. Em outras modalidades, uma alquinila tem dois a seis átomos de carbono. Em outras modalidades, uma alquinila tem dois a quatro átomos de carbono. A alquinila está ligada ao restante da molécula por uma ligação simples, por exemplo, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e similares. A não ser que especificamente determinado de outro modo no relatório descritivo, um grupo alquinila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanila,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)-NR^aR^f$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-S(O)_tOR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-S(O)_tR^f$  (em que  $t$  é 1 ou 2) e  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (em que  $t$  é 1 ou 2), em que cada  $R^a$  é, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada  $R^f$  é, independentemente, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

[0032] “Arila” se refere a um radical derivado de um sistema de anel hidrocarboneto multicíclico ou monocíclico aromático mediante a remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono do anel. O sistema de anel hidrocarboneto multicíclico ou monocíclico aromático contém apenas hidrogênio e carbono de seis a dezoito átomos de carbono, em que pelo menos um dos anéis no sistema de anel é completamente insaturado, isto é, contém um sistema de  $\pi$ -elétrons deslocalizado  $(4n+2)$  cíclico de acordo com a teoria de Hückel. O sistema de anel a partir do qual os grupos arila são derivados incluem,

porém sem limitação, grupos como benzeno, fluoreno, indano, indeno, tetralina e naftaleno. Exceto onde indicado especificamente em contrário no relatório descritivo, o termo “arila” ou o prefixo “ar-” (como em “aralquila”) destina-se a incluir radicais arila opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, ciano, nitro, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2) e  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (em que  $t$  é 1 ou 2), em que cada  $R^a$  é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, cada  $R^b$  é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquenileno ou alquileno ramificado ou linear e  $R^c$  é uma cadeia de alquenileno ou alquileno ramificado ou linear.

[0033] “Arilóxi” se refere a um radical ligado através de um átomo de oxigênio da Fórmula  $-O$ -arila, em que arila é conforme definido acima.

[0034] “Aralquila” se refere a um radical da fórmula  $-R^c$ -arila, em que  $R^c$  é uma cadeia de alquileno, conforme definido acima, por exemplo, metileno, etileno e similares. A parte de cadeia de alquileno do radical aralquila é opcionalmente substituída conforme descrito acima para uma cadeia de alquileno. A parte de arila do radical aralquila é opcionalmente substituída conforme descrito acima para um grupo arila.

[0035] “Aralquilóxi” se refere a um radical ligado através de um átomo de oxigênio da Fórmula  $-O$ -aralquila, em que aralquila é conforme definido acima.

[0036] "Aralquenila" se refere a um radical da fórmula  $-R^d$ -arila, em que  $R^d$  é uma cadeia de alquenileno, conforme definido acima. A parte de arila do radical aralquenila é opcionalmente substituída conforme descrito acima para um grupo arila. A parte de cadeia de alquenileno do radical aralquenila é opcionalmente substituída conforme definido acima para um grupo alquenileno.

[0037] "Aralquinila" se refere a um radical da fórmula  $-R^e$ -arila, em que  $R^e$  é uma cadeia de alquinileno conforme definido acima. A parte de arila do radical aralquinila é opcionalmente usada, conforme descrito acima, no lugar de um grupo arila. A parte de alquinileno do radical aralquinila é opcionalmente substituída conforme definido acima para uma cadeia de alquinileno.

[0038] "Cicloalquila" se refere a um radical hidrocarboneto monocíclico ou policíclico não aromático estável que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogênio, que inclui sistema de anéis fundidos ou em ponte, que têm de três a quinze átomos de carbono. Em certas modalidades, uma cicloalquila compreende três a dez átomos de carbono. Em outras modalidades, uma cicloalquila compreende cinco a sete átomos de carbono. A cicloalquila está ligada ao restante da molécula por uma ligação simples. A cicloalquila é saturada (isto é, contendo ligações simples C-C apenas) ou parcialmente insaturada (isto é, contendo uma ou mais ligações duplas). Os exemplos de cicloalquilas monocíclicas incluem, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclo-heptila e ciclo-octila. Em certas modalidades, uma cicloalquila compreende três a oito átomos de carbono (por exemplo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquila). Em outras modalidades, uma cicloalquila compreende três a sete átomos de carbono (por exemplo,  $C_3$ - $C_7$  cicloalquila). Em outras modalidades, uma cicloalquila compreende três a seis átomos de carbono (por exemplo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquila). Em outras modalidades, uma cicloalquila compreende três a cinco átomos de carbono (por exemplo,  $C_3$ - $C_5$  cicloalquila). Em outras modalidades, uma



cicloalquila compreende três a quatro átomos de carbono (por exemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquila). Uma cicloalquila parcialmente insaturada também é denominada de “cicloalquenila”. Os exemplos de cicloalquenilas monocíclicas incluem, por exemplo, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila e ciclo-octenila. Os radicais cicloalquila policíclica incluem, por exemplo, adamantila, norbornila (isto é, biciclo[2.2.1]heptanila), norbornenila, decalinila, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanila e similares. A não ser que indicado especificamente de outro modo no relatório descritivo, o termo “cicloalquila” destina-se a incluir radicais cicloalquila que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados dentre alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, oxo, tioxo, ciano, nitro, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (em que t é 1 ou 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (em que t é 1 ou 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (em que t é 1 ou 2) e -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (em que t é 1 ou 2), em que cada R<sup>a</sup> é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, cada R<sup>b</sup> é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquenileno ou alquileno ramificado ou linear e R<sup>c</sup> é uma cadeia de alquenileno ou alquileno ramificado ou linear.

[0039] “Halo” ou “halogênio” se refere a substituintes de bromo, cloro, flúor ou iodo.

[0040] “Haloalquila” se refere a um radical alquila, conforme definido acima, que é substituído com um ou mais radicais halo, conforme definido acima.

[0041] “Haloalcóxi” se refere a um radical alcóxi, conforme definido acima, que é substituído com um ou mais radicais halo, conforme definido acima.

[0042] “Fluoroalquila” se refere a um radical alquila, conforme definido acima, que é substituído com um ou mais radicais flúor, conforme definido acima, por exemplo, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1-fluorometil-2-fluoroetila e similares. A parte de alquila do radical fluoroalquila é opcionalmente substituída conforme definido acima para um grupo alquila.

[0043] “Heteroalquila” se refere a um radical alquila de cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada não contendo insaturação, que tem de um a quinze átomos de carbono (por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alquila) que consiste em átomos de carbono e hidrogênio e um ou mais heteroátomos selecionados dentre O, N e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o átomo de nitrogênio pode ser quaternizado. O heteroátomo (ou heteroátomos) pode ser colocado em qualquer posição do grupo heteroalquila, incluindo entre o restante do grupo heteroalquila e o fragmento ao qual o mesmo está ligado. A heteroalquila está ligada ao restante da molécula por uma ligação simples. A não ser que especificamente determinado de outro modo no relatório descritivo, um grupo heteroalquila é opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanila, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>f</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>, -OC(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (em que t é 1 ou 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (em que t é 1 ou 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (em que t é 1 ou 2) e -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (em que t é 1 ou 2), em que cada R<sup>a</sup> é, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e cada R<sup>f</sup> é, independentemente, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

[0044] “Heterocicloalquila” se refere a um radical de anel não aromático estável com 3 a 18 membros que compreende dois a doze átomos de carbono e

de um a seis heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. A não ser que especificamente determinado de outro modo no relatório descritivo, o radical heterocicloalquila é um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que inclui sistemas de anéis fundidos, espiro ou com ponte. Os heteroátomos no radical heterocicloalquila são opcionalmente oxidados. Um ou mais átomos de nitrogênio, se estiverem presentes, são opcionalmente quaternizados. O radical heterocicloalquila é parcial ou completamente saturado. Em algumas modalidades, a heterocicloalquila está ligada ao restante da molécula através de qualquer átomo do anel (ou anéis). Os exemplos de tais radicais heterocicloalquila incluem, porém em limitação, dioxolanila, tienil[1,3]ditianila, decaidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octaidroindolila, octaidroisoindolila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolidinila, quinuclidinila, tiazolidinila, tetraidrofurila, tritianila, tetraidropiranila, tiomorfolinila, tiamorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila e 1,1-dioxo-tiomorfolinila. A não ser que indicado especificamente de outro modo no relatório descritivo, o termo “heterocicloalquila” destina-se a incluir radicais heterocicloalquila, conforme definido acima, que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados dentre alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, oxo, tioxo, ciano, nitro, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2) e  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (em que  $t$  é 1 ou 2), em que cada  $R^a$  é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila,

heterocicloalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, cada  $R^b$  é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquenileno ou alquilenos ramificados ou lineares e  $R^c$  é uma cadeia de alquenileno ou alquilenos ramificados ou lineares.

[0045] “Heteroarila” se refere a um radical derivado de um radical de anel aromático com 5 a 18 membros que compreende um a dezessete átomos de carbono e de um a seis heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Conforme usado no presente documento, o radical heteroarila é um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, em que pelo menos um dos anéis no sistema de anel é completamente insaturado, isto é, contém um sistema de  $\pi$ -elétrons deslocalizados  $(4n+2)$  cíclicos de acordo com a teoria de Hückel. Heteroarila inclui sistemas de anéis fundidos ou em ponte. O heteroátomo (ou heteroátomos) no radical heteroarila é opcionalmente oxidado. Um ou mais átomos de nitrogênio, se estiverem presentes, são opcionalmente quaternizados. A heteroarila está ligada ao restante da molécula através de qualquer átomo do anel (ou anéis). A não ser que indicado especificamente de outro modo no relatório descritivo, o termo “heteroarila” destina-se a incluir radicais heteroarila, conforme definido acima, que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados dentre alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, oxo, tioxo, ciano, nitro, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, heteroarilalquila,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (em que  $t$  é 1 ou 2) e  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (em que  $t$  é 1 ou 2), em que cada  $R^a$  é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterocicloalquila, heteroarila ou

heteroarilalquila, cada  $R^b$  é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquenileno ou alquileno ramificado ou linear e  $R^c$  é uma cadeia de alquenileno ou alquileno ramificado ou linear.

[0046] “N-heteroarila” se refere a um radical heteroarila conforme definido acima, que contém pelo menos um nitrogênio e em que o ponto de fixação do radical heteroarila ao restante da molécula é através de um átomo de nitrogênio no radical heteroarila. Um radical N-heteroarila é opcionalmente usado, conforme descrito acima, no lugar de radicais heteroarila.

[0047] “C-heteroarila” se refere a um radical heteroarila, conforme definido acima e em que o ponto de ligação do radical heteroarila ao restante da molécula é através de um átomo de carbono no radical heteroarila. Um radical C-heteroarila é opcionalmente usado, conforme descrito acima, no lugar de radicais heteroarila.

[0048] “Heteroarilóxi” se refere ao radical ligado através de um átomo de oxigênio da fórmula -O-heteroarila, em que heteroarila é conforme definido acima.

[0049] “Heteroarilalquila” se refere a um radical da fórmula  $-R^c$ -heteroarila, em que  $R^c$  é uma cadeia de alquileno conforme definido acima. Se a heteroarila for uma heteroarila que contém nitrogênio, a heteroarila é opcionalmente ligada ao radical alquila no átomo de nitrogênio. A cadeia de alquileno do radical heteroarilalquila é opcionalmente substituído conforme definido acima para uma cadeia de alquileno. A parte de heteroarila do radical heteroarilalquila é opcionalmente substituída conforme definido acima para um grupo heteroarila.

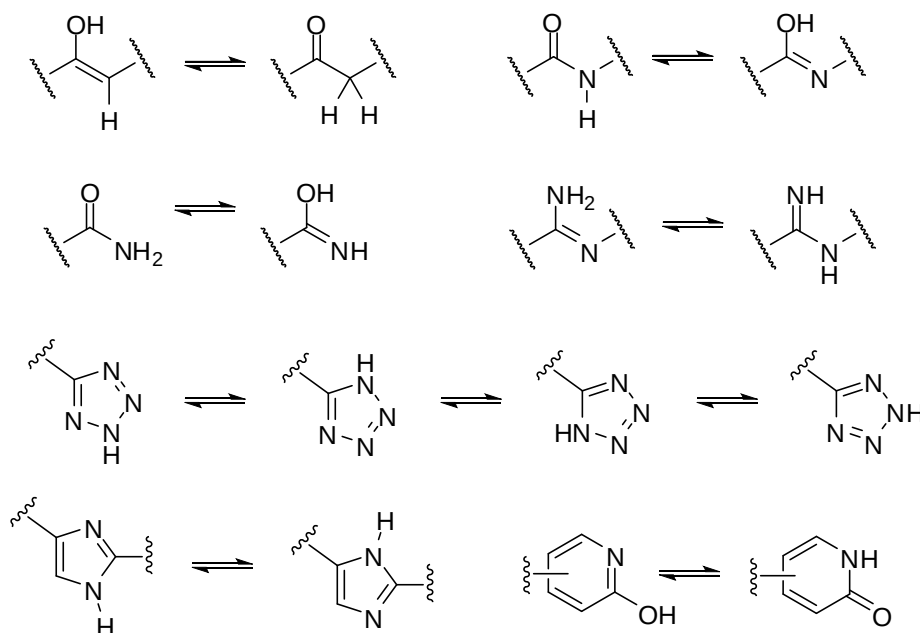
[0050] “Heteroarilalcóxi” se refere a um radical ligado através de um átomo de oxigênio da fórmula  $-O-R^c$ -heteroarila, em que  $R^c$  é uma cadeia de alquileno como definido acima. Se a heteroarila for uma heteroarila que contém

nitrogênio, a heteroarila é opcionalmente ligada ao radical alquila no átomo de nitrogênio. A cadeia de alquilenos do radical heteroarilalcóxi é opcionalmente substituído conforme definido acima para uma cadeia de alquilenos. A parte de heteroarila do radical heteroarilalcóxi é opcionalmente substituída conforme definido acima para um grupo heteroarila.

[0051] Em algumas modalidades, os compostos revelados no presente documento contêm um ou mais centros assimétricos e, portanto, geram enantiômeros, diastêromeros e outras formas estereoisoméricas que são definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)-. A não ser que indicado de outro modo, é concebido que todas as formas estereoisoméricas dos compostos revelados no presente documento são contempladas por esta revelação. Quando os compostos descritos no presente documento contêm ligações duplas de alceno, e exceto se indicado de outro modo, é concebido que essa revelação inclui tanto isômeros geométricos *E* quanto *Z* (por exemplo, *cis* ou *trans*.) De modo semelhante, todos os isômeros possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras e todas as formas tautoméricas também são destinados a serem incluídos. O termo "isômero geométrico" se refere a isômeros geométricos *E* ou *Z* (por exemplo, *cis* ou *trans*) de uma ligação dupla de alceno. O termo "isômero posicional" se refere a isômeros estruturais ao redor de um anel central, como *orto*-, *meta*- e *para*- isômeros ao redor de um anel de benzeno.

[0052] Um "tautômero" se refere a uma molécula em que um deslocamento de próton de um átomo de uma molécula para um outro átomo da mesma molécula é possível. Em certas modalidades, os compostos apresentados no presente documento existem como tautômeros. Em circunstâncias em que a tautomerização é possível, existirá um equilíbrio químico dos tautômeros. A razão exata dos tautômeros depende de vários fatores,

incluindo estado físico, temperatura, solvente e pH. Alguns exemplos de equilíbrio tautomérico incluem:



[0053] “Opcional” ou “opcionalmente” significa que uma circunstância ou evento descrito subsequentemente pode ou não ocorrer e que a descrição inclui casos quando o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, “arila opcionalmente substituída” significa que o radical arila é ou não substituído e que a descrição inclui tanto radicais arila substituída como radicais arila que não têm substituição.

[0054] “Sal farmacologicamente aceitável” inclui sais de adição tanto ácidos como básicos. Um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um dos compostos descritos no presente documento é destinado a abranger toda e qualquer forma de sal farmacologicamente adequado. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento são sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis e sais de adição básicos farmacologicamente aceitáveis.

[0055] “Sal de adição ácido farmacologicamente aceitável” se refere àqueles sais que retêm as propriedades e eficácia biológica das bases livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis e que são formados com ácidos

inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido iodídrico, ácido fluorídrico, ácido fosfórico e similares. Também estão incluídos sais que são formados com ácidos orgânicos como ácidos mono- e dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos fenil-substituído, ácidos hidróxi alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, etc. e incluem, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Os sais exemplificadores incluem, dessa forma, sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, nitratos, fosfatos, mono-hidrogênio fosfatos, di-hidrogênio fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, benzenossulfonatos, toluenossulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanossulfonatos e similares. Também são contemplados sais de aminoácidos, como arginatos, gluconatos e galacturonatos (consultar, por exemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1 a 19 (1997)). Os sais de adição ácidos de compostos básicos são preparados colocando-se as formas de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir o sal.

[0056] "Sal de adição básico farmaceuticamente aceitável" se refere àqueles sais que retêm as propriedades e eficácia biológica dos ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Esses sais são preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao



ácido livre. Em algumas modalidades, os sais de adição básicos farmacologicamente aceitáveis são formados com metais ou amina, como metais alcalinos e alcalino-terrosos ou amina orgânica. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem, porém sem limitação, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, porém sem limitação, sais de amina primárias, secundárias e terciárias, amina substituídas incluindo amina substituídas de ocorrência natural, amina cíclicas e resinas de troca iônica básicas, por exemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlo-hexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, *N,N*-dibenziletilenodiamina, cloroprocaina, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, etilenodianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina e similares. Consultar Berge et al., *supra*.

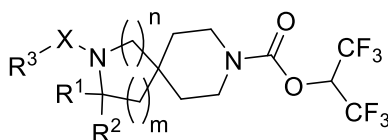
[0057] Como usado no presente documento, “tratamento” ou “tratar” ou “paliar” ou “melhorar” são usados de maneira intercambiável no presente documento. Esses termos se referem a uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados que incluem, porém sem limitação, benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. O termo “benefício terapêutico” se refere à erradicação ou melhora do distúrbio subjacente que é tratado. Além disso, um benefício terapêutico é alcançado com a erradicação ou melhora de um ou mais sintomas fisiológicos associados ao distúrbio subjacente de modo que uma melhora seja observada no paciente, não obstante o fato de que o paciente ainda é afligido com o distúrbio subjacente. Para o benefício profilático, as composições são administradas a um paciente em risco de desenvolver uma

doença particular ou a um paciente que relata um ou mais sintomas fisiológicos de uma doença, apesar de um diagnóstico dessa doença não ter sido feito.

### Compostos

[0058] Os compostos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descritos no presente documento são moduladores de MAGL. Em algumas modalidades, os compostos são inibidores de MAGL. Os compostos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descritos no presente documento e composições que compreendem esses compostos são úteis para o tratamento de dor.

[0059] Em algumas modalidades está um composto da Fórmula (I):



Fórmula (I);

em que:

X é -CH₂- ou -C(O)-;

R¹ é H ou C₁-₆ alquila;

R² é H ou C₁-₆ alquila;

R³ é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três R⁴;

cada R⁴ é independentemente selecionado dentre C₁-₆ alquila, halogênio, -CN, C₁-₆ haloalquila, C₃-₈ cicloalquila, C₂-₉ heterocicloalquila, -C₁-₆ alquil-(C₂-₉ heterocicloalquila), fenila, -CH₂-fenila, C₁-₉ heteroarila, -OR⁷, -CO₂R⁶ e -CH₂CO₂R⁶; em que C₂-₉ heterocicloalquila, -C₁-₆ alquil(C₂-₉ heterocicloalquila), fenila e C₁-₉ heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois R⁵; ou dois R⁴ adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila

com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois R<sup>5</sup>;

cada R<sup>5</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-6</sub> heteroalquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>3-8</sub> cicloalquila), C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> e -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila) opcionalmente substituída por C<sub>1-6</sub> alquila;

cada R<sup>6</sup> é independentemente selecionado dentre H e C<sub>1-6</sub> alquila;

cada R<sup>7</sup> é independentemente selecionado dentre H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>3-8</sub> cicloalquila;

n é 0 ou 1; e

m é 1 ou 2; desde que, quando n for 0, então, m é 2; e quando n for 1, então, m é 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0060] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que n é 0 e m é 2. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que n é 1 e m é 1.

[0061] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>1</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H e  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H e  $R^2$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H, e  $R^2$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  alquila, e  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $-CH_3$ , e  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  alquila, e  $R^2$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $-CH_3$ , e  $R^2$  é  $-CH_3$ .

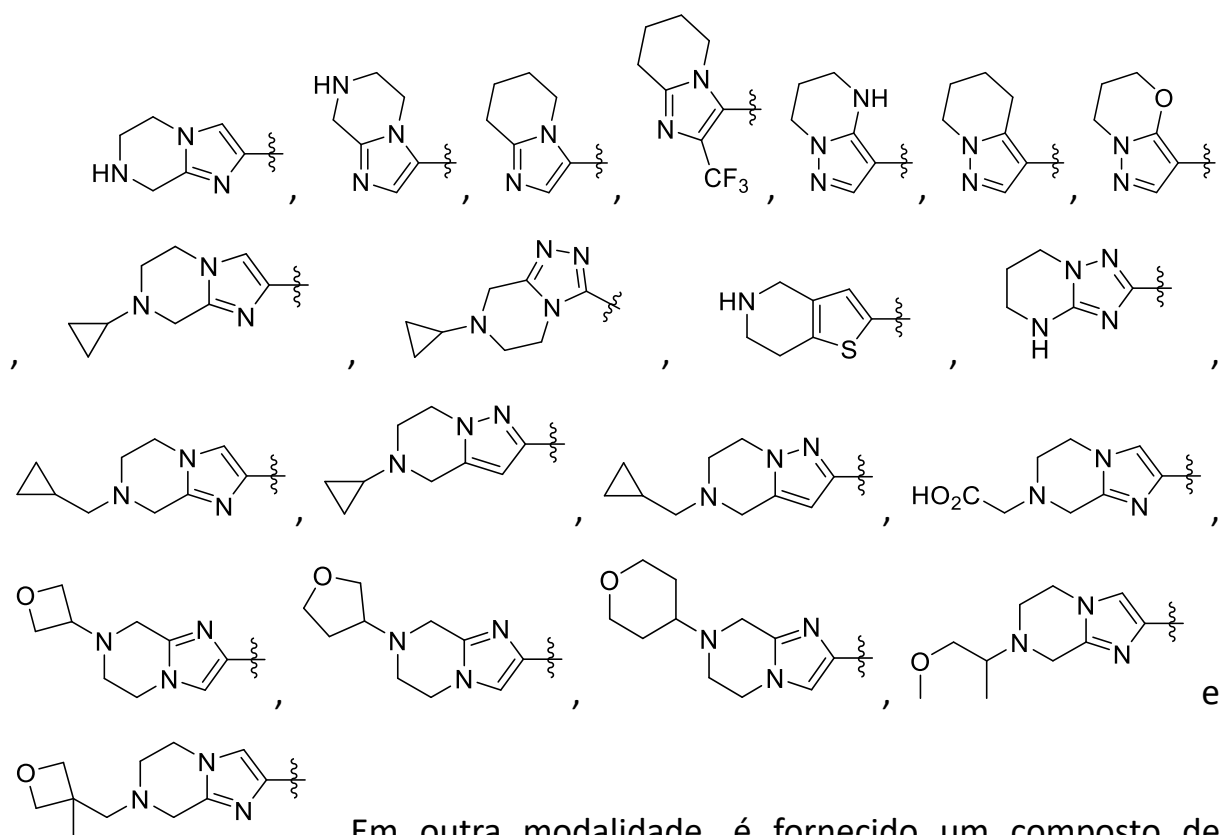
[0062] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é -CH<sub>2</sub>-. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é -C(O)-.

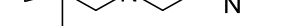
[0063] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três R<sup>4</sup>, em que dois R<sup>4</sup> adjacentes forma um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em

que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é C<sub>3-8</sub> cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>3-8</sub> cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três R<sup>4</sup>, em que dois R<sup>4</sup> adjacentes forma um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato,

hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:



 . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto



de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou  $-CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um

anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é

independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, e em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de pirazina.

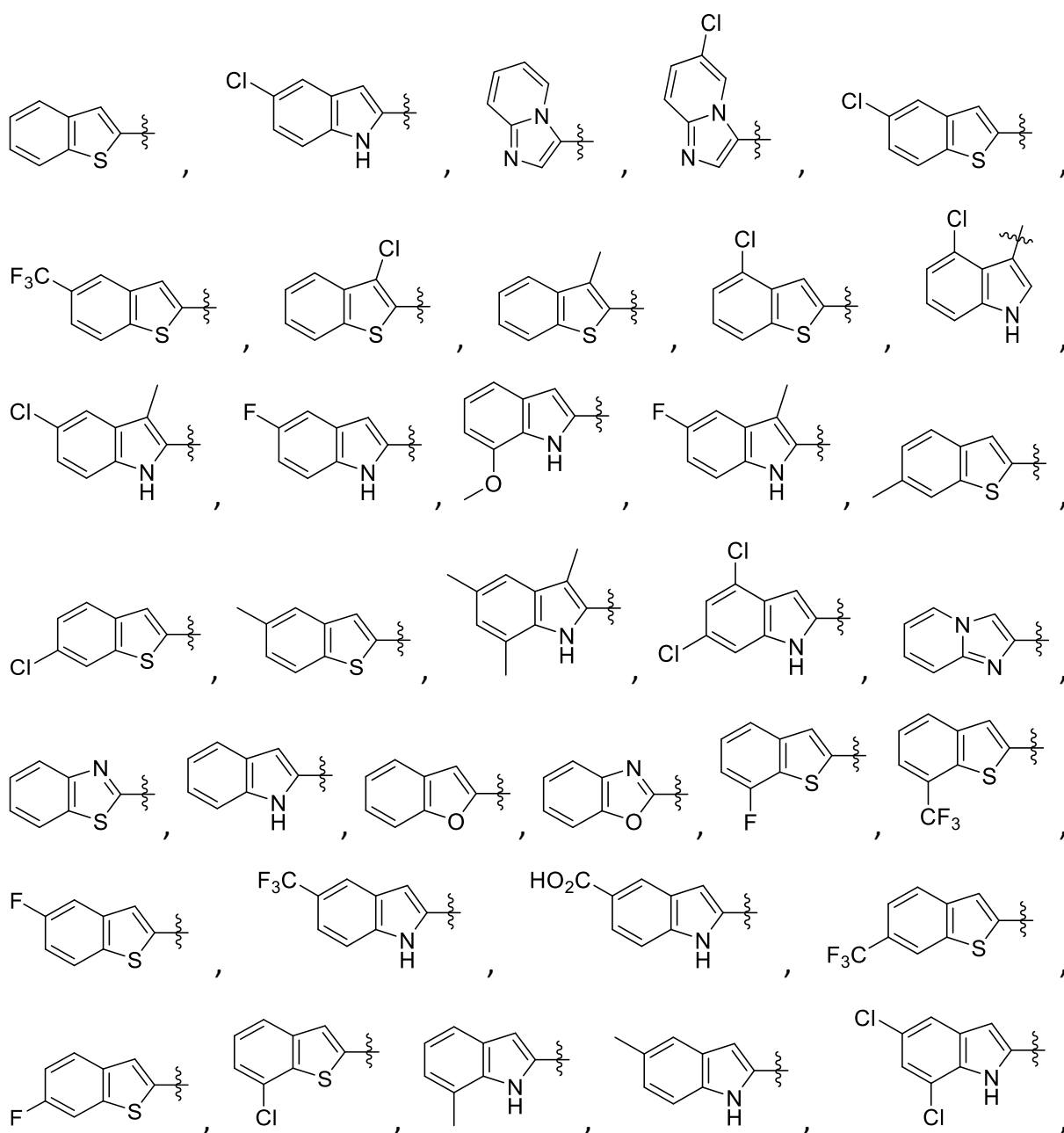
[0064] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup>

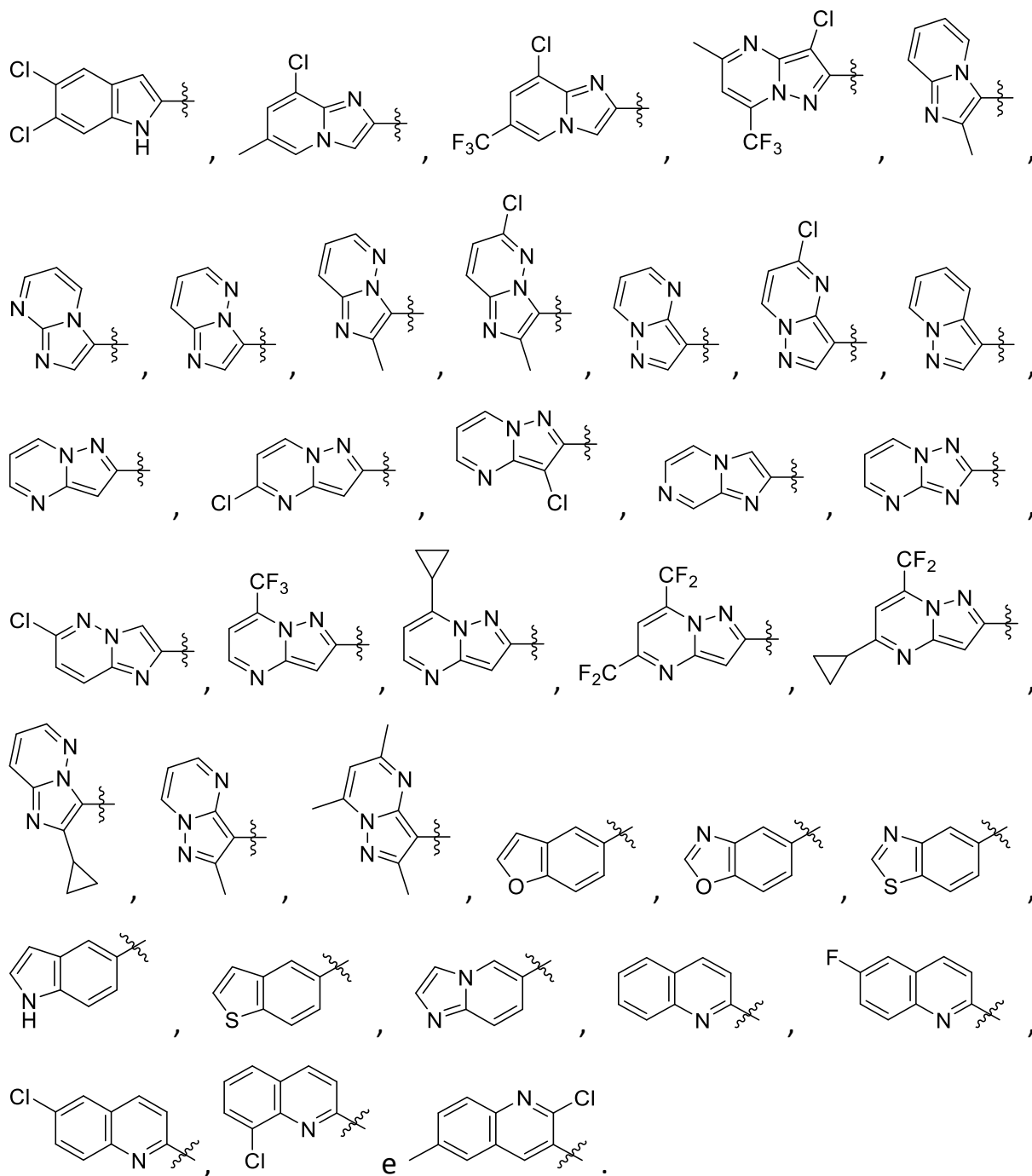
é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$

é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é

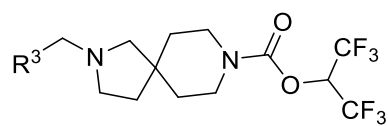
independentemente selecionado dentre halogênio, -CN, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é

fornece um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:





[0065] Em algumas modalidades, é fornecido um composto de Fórmula (I) que tem a estrutura de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia);

em que:



$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

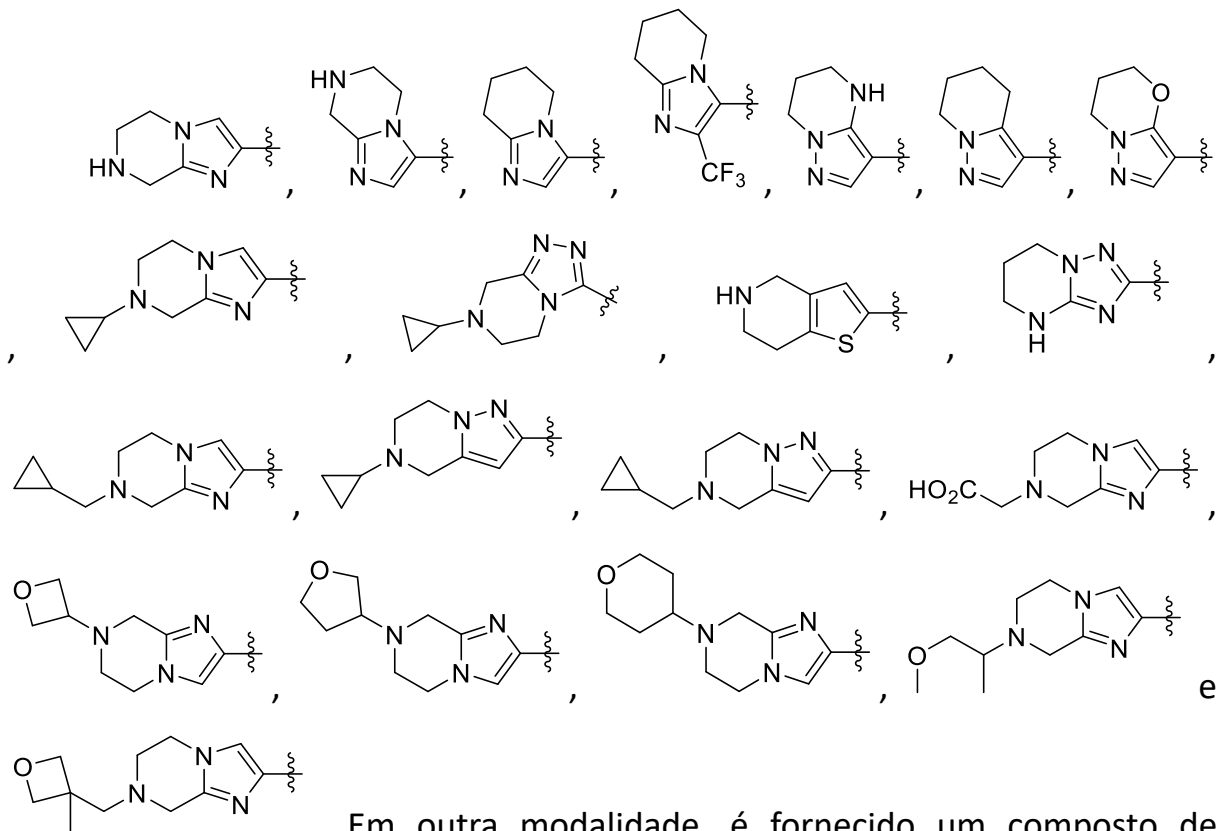
ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

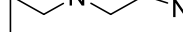
[0066] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e

$R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é

fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:




 . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2H$  e  $-CH_2CO_2H$ , e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou  $-CO_2H$ . Em

outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em

outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto

de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

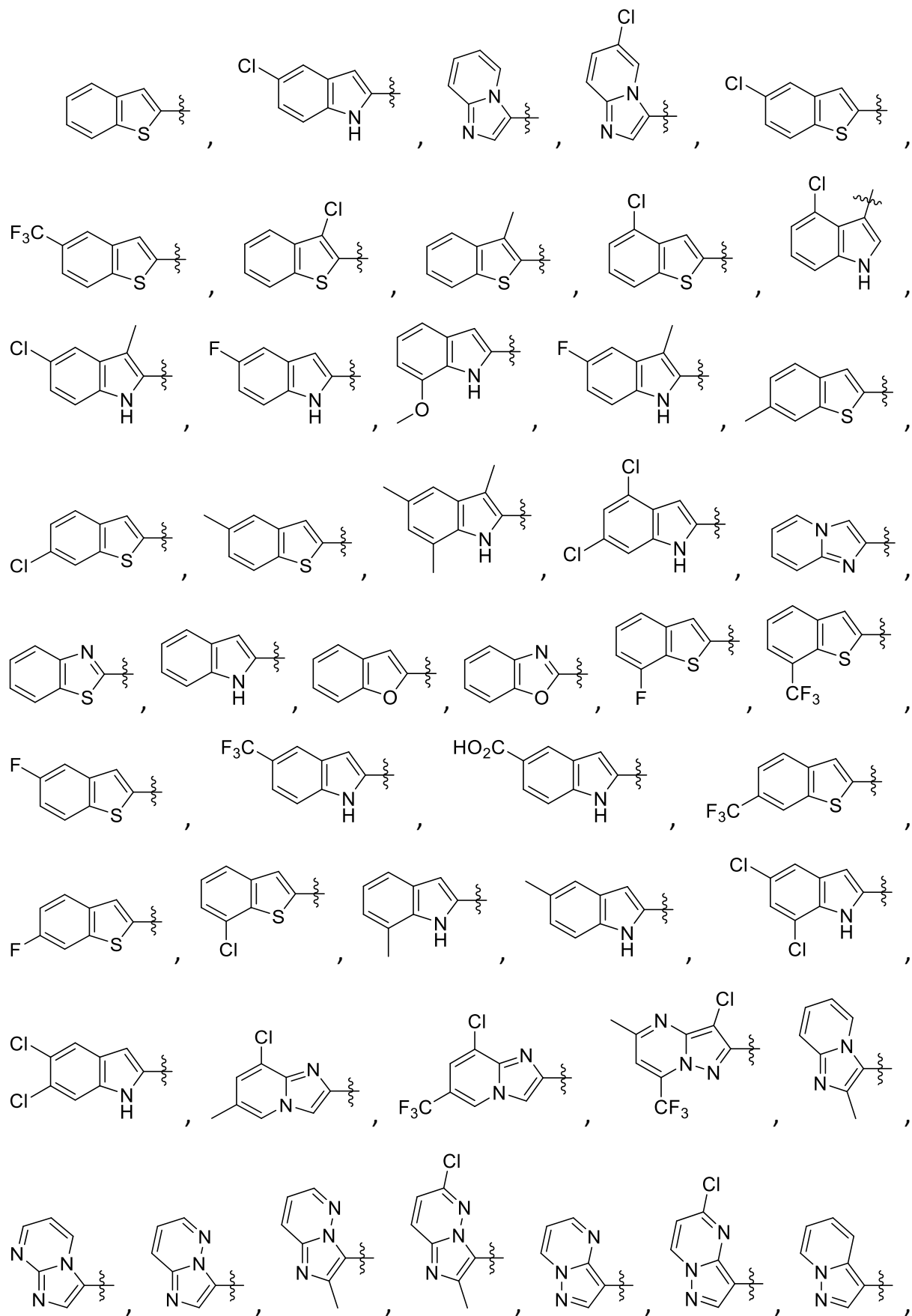
[0067] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila

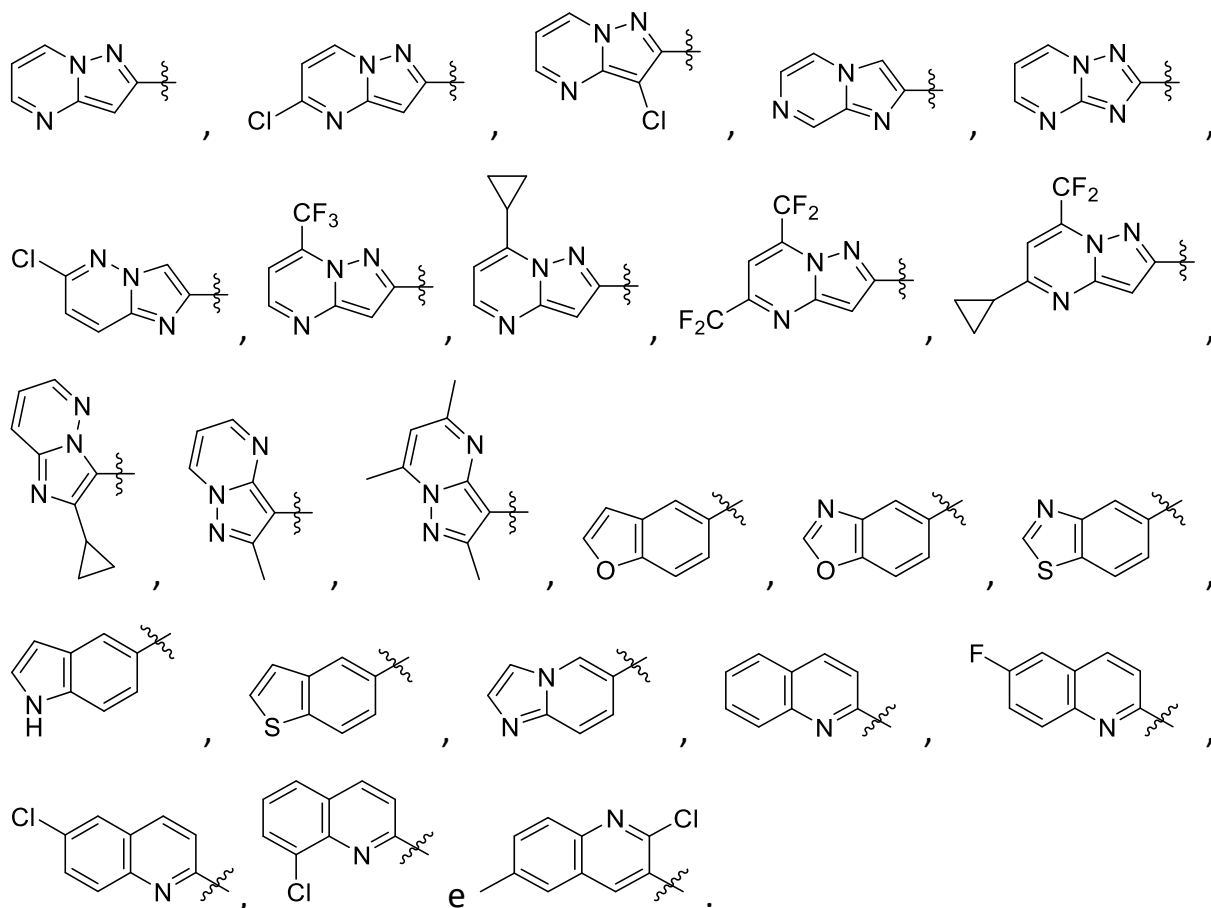


bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros

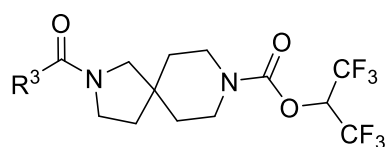
substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é

fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ia), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:





[0068] Em algumas modalidades, é fornecido um composto de Fórmula (I) que tem a estrutura de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib);

em que:

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ;

em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila), fenila e C<sub>1-9</sub> heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois R<sup>5</sup>; ou dois R<sup>4</sup> adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois R<sup>5</sup>;

cada R<sup>5</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-6</sub> heteroalquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>3-8</sub> cicloalquila), C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> e -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila) opcionalmente substituída por C<sub>1-6</sub> alquila;

cada R<sup>6</sup> é independentemente selecionado dentre H e C<sub>1-6</sub> alquila;

cada R<sup>7</sup> é independentemente selecionado dentre H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>3-8</sub> cicloalquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

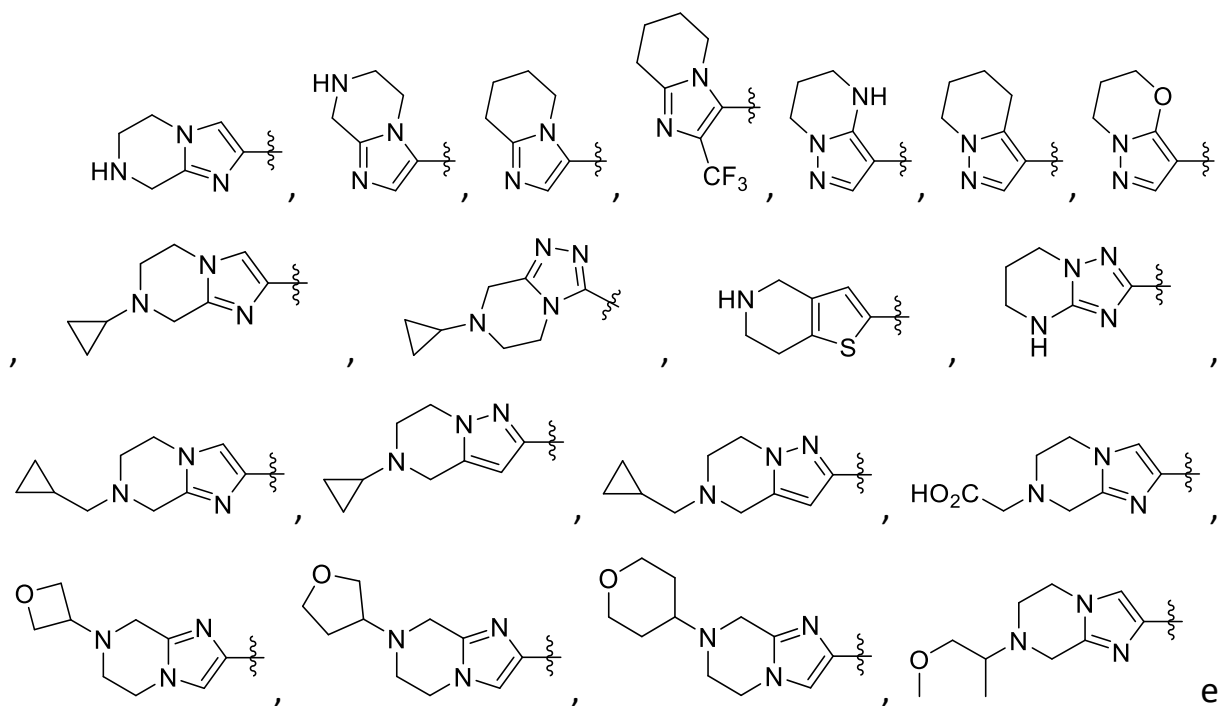
[0069] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup>

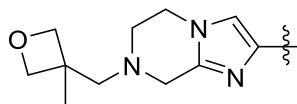
é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um

composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um



anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:





. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido,

estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto

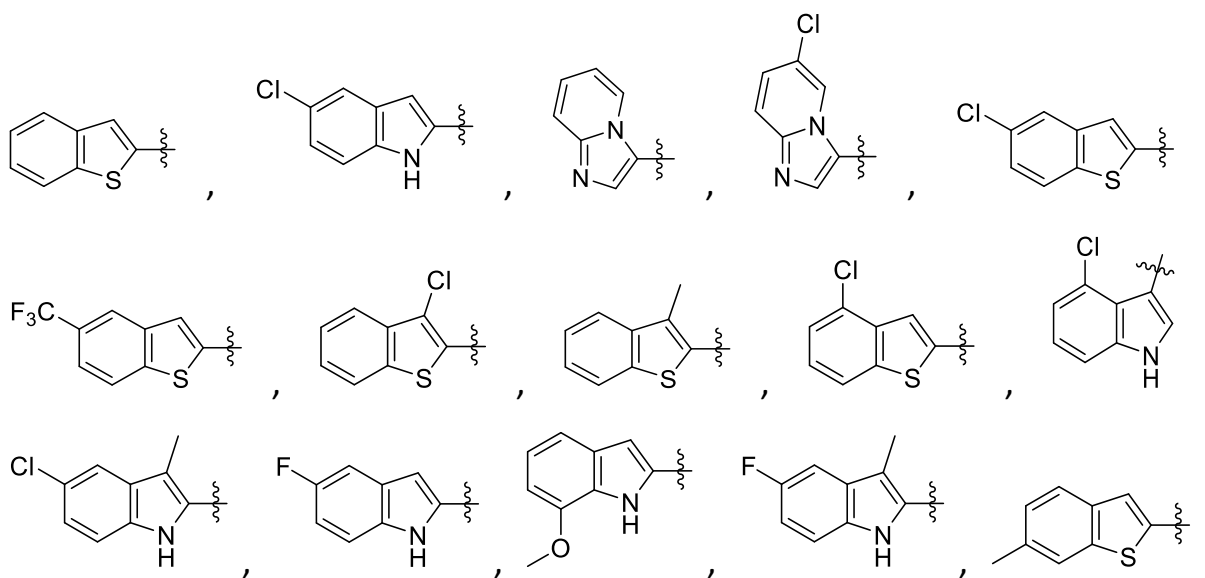
de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

[0070] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

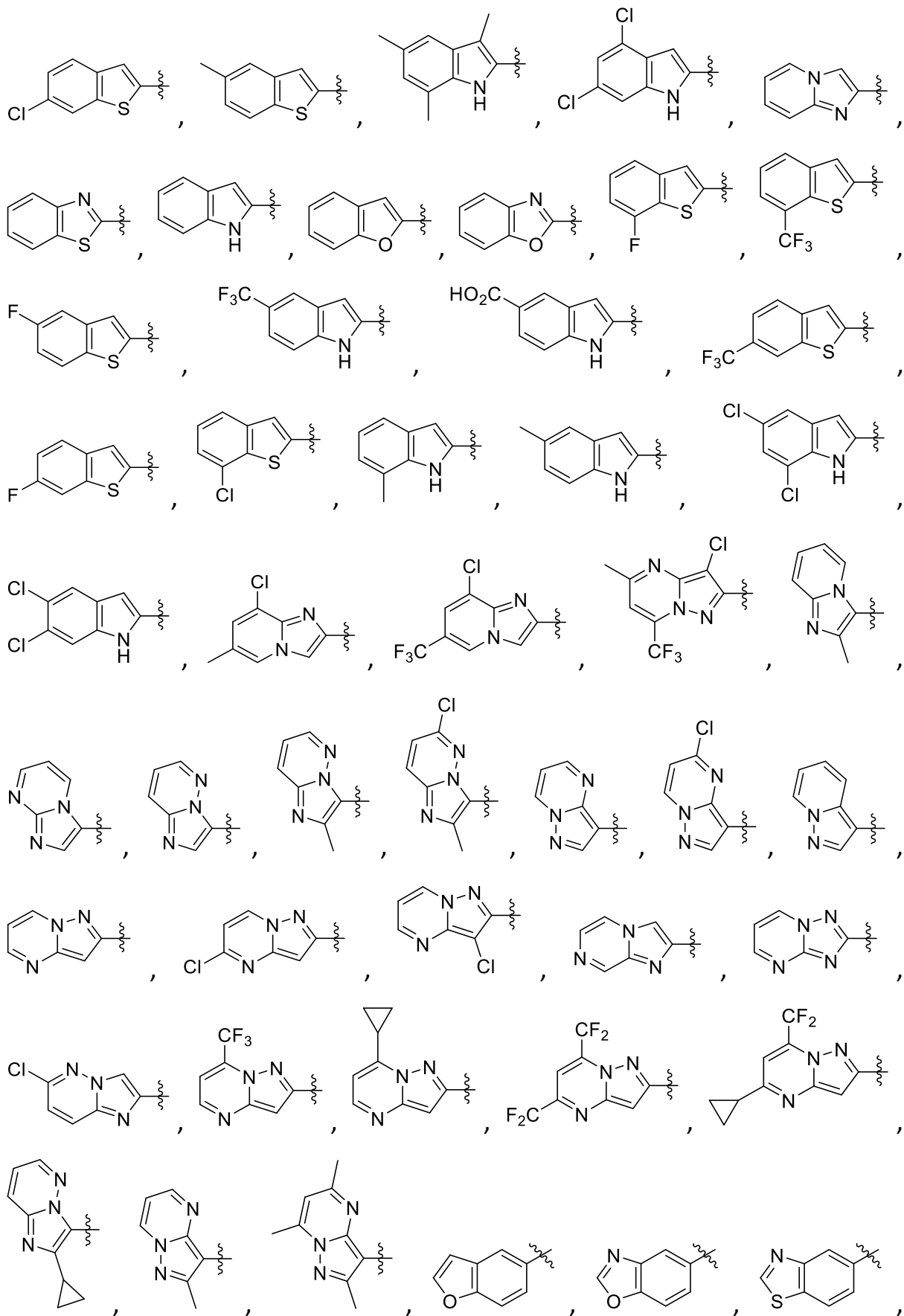
$R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de

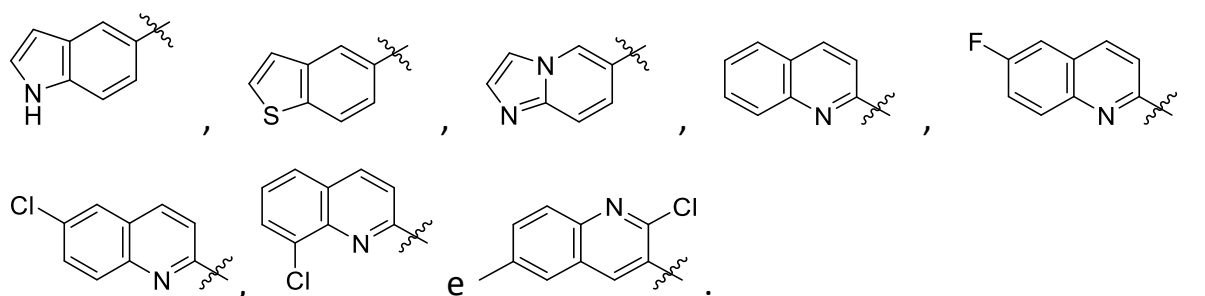
Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-

óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ib), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:

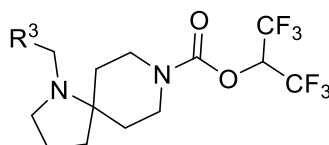








[0071] Em algumas modalidades, é fornecido um composto de Fórmula (I) que tem a estrutura de Fórmula (Ic):



Fórmula (Ic);

em que:

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $C_{1-6}$  alquila;

cada R<sup>6</sup> é independentemente selecionado dentre H e C<sub>1-6</sub> alquila;

cada R<sup>7</sup> é independentemente selecionado dentre H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>3-8</sub> cicloalquila;

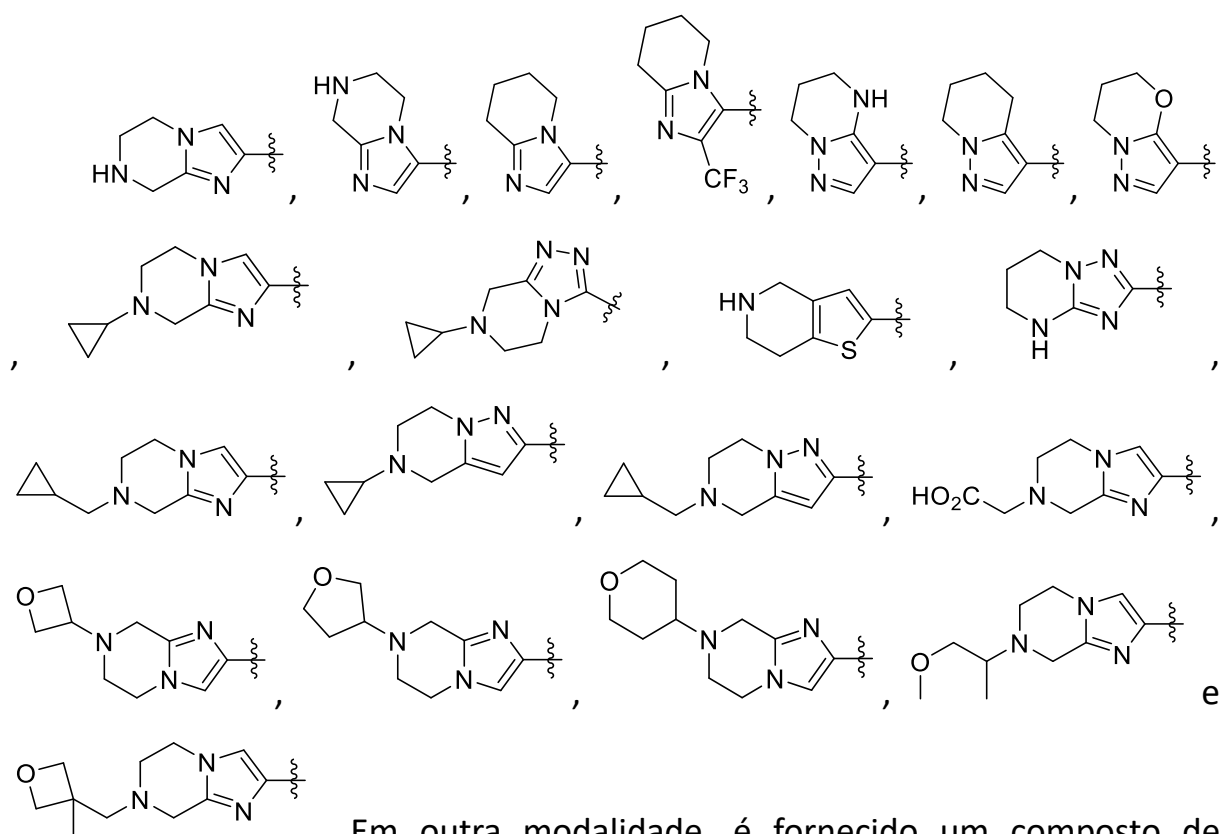
ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0072] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três R<sup>4</sup>, em que dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com

dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros

substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:



sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou  $-CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula

(Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e



C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, e em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de pirazina.

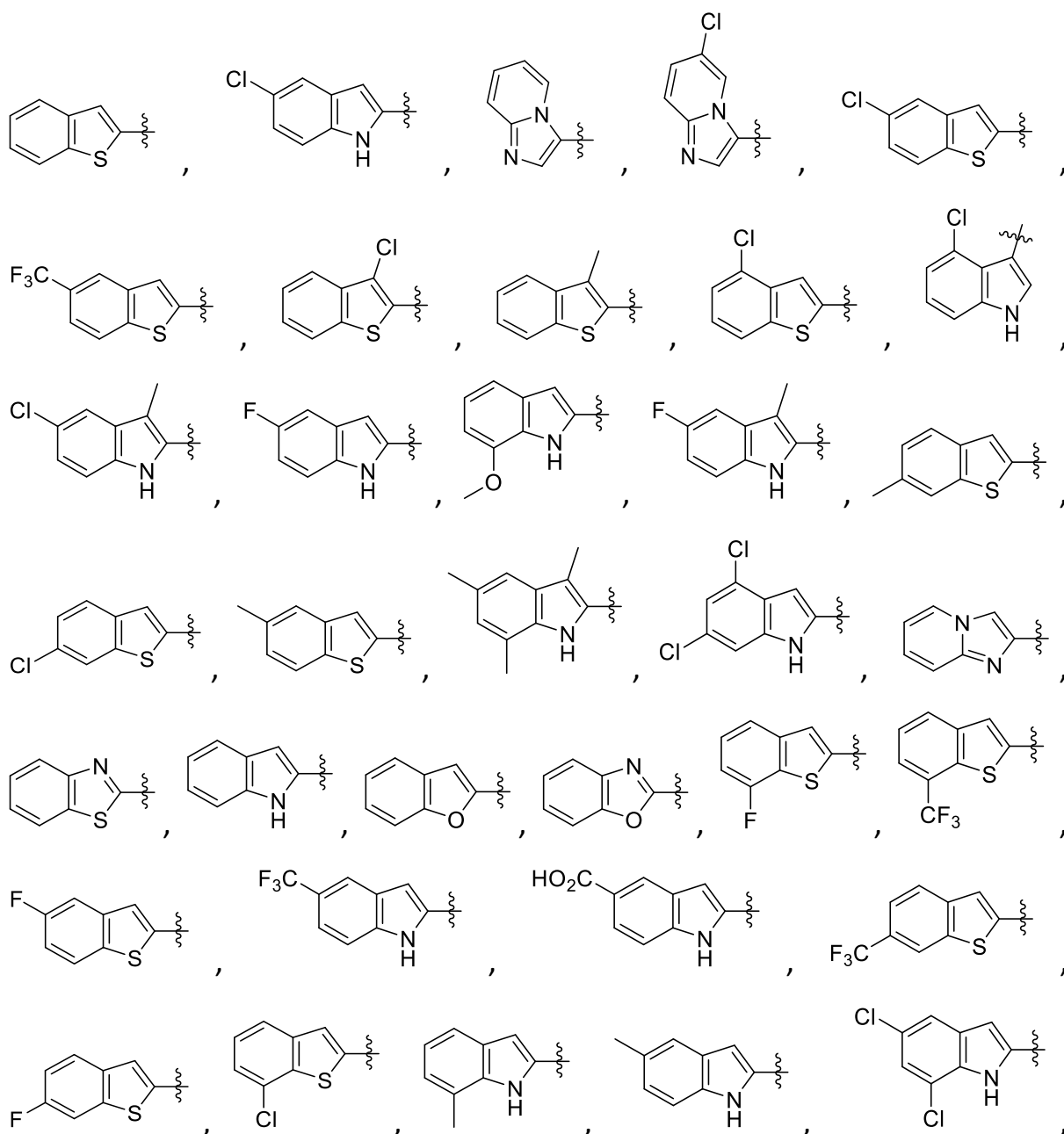
[0073] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra

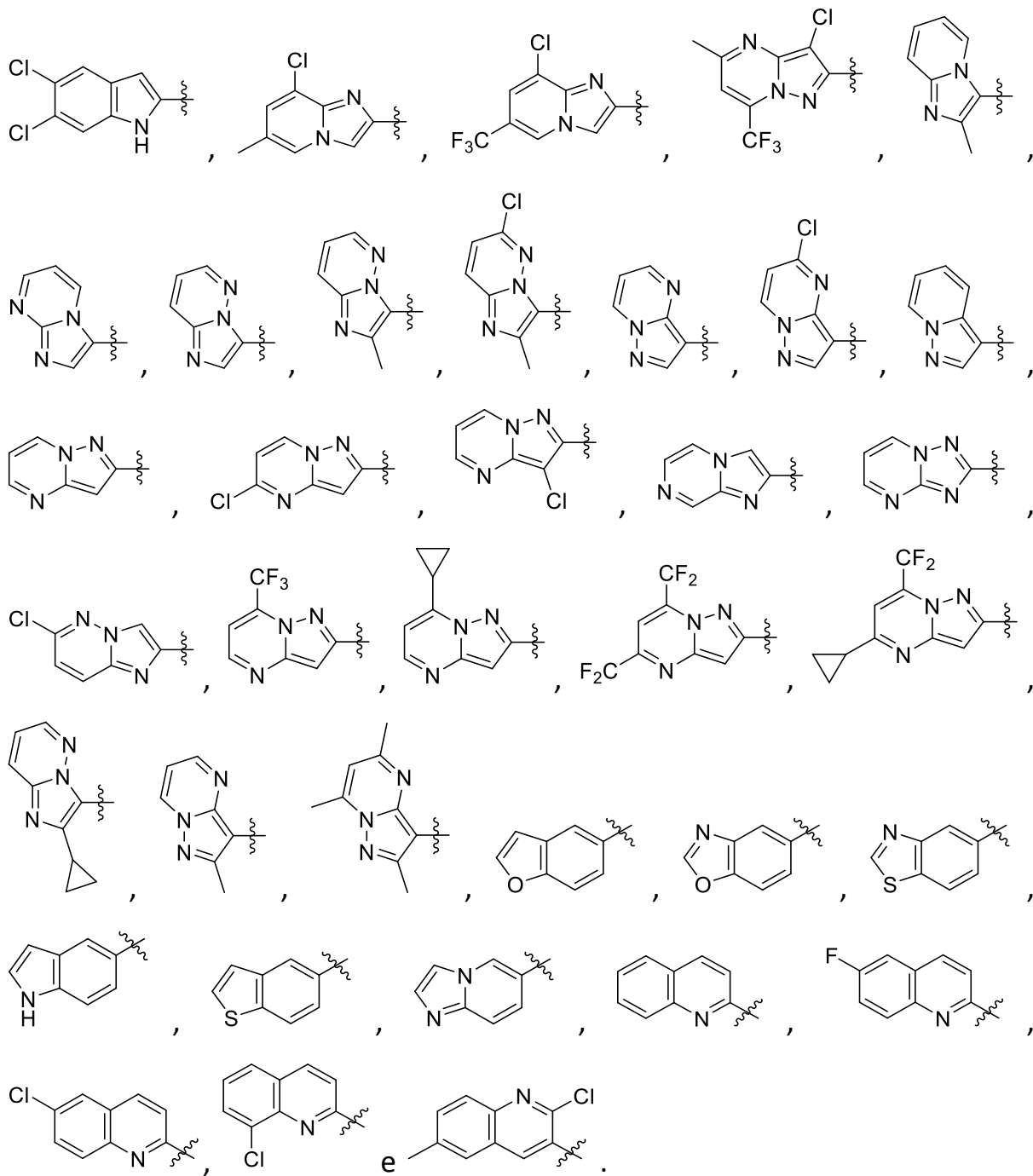
modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou

um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$

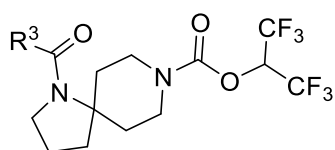
haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-

óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Ic), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:





[0074] Em algumas modalidades, é fornecido um composto de Fórmula (I) que tem a estrutura de Fórmula (Id):



Fórmula (Id);

em que:

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila; e

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

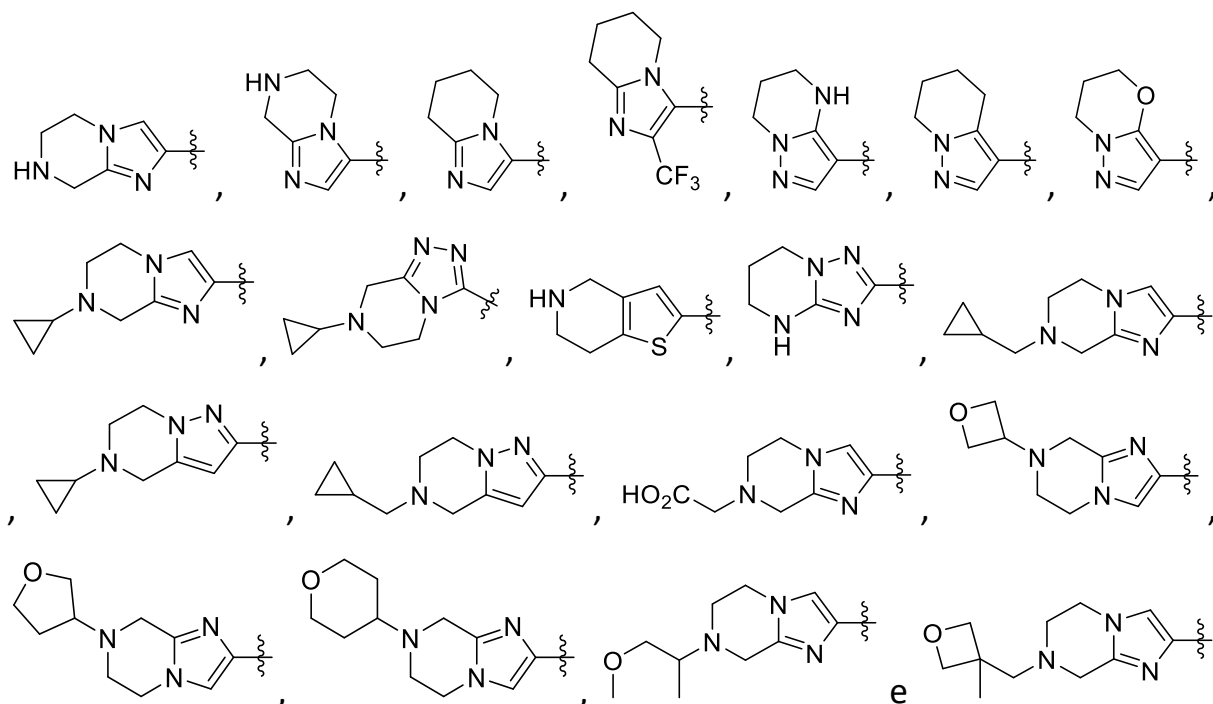
[0075] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e



$R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é

fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:



. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido,

estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-

óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

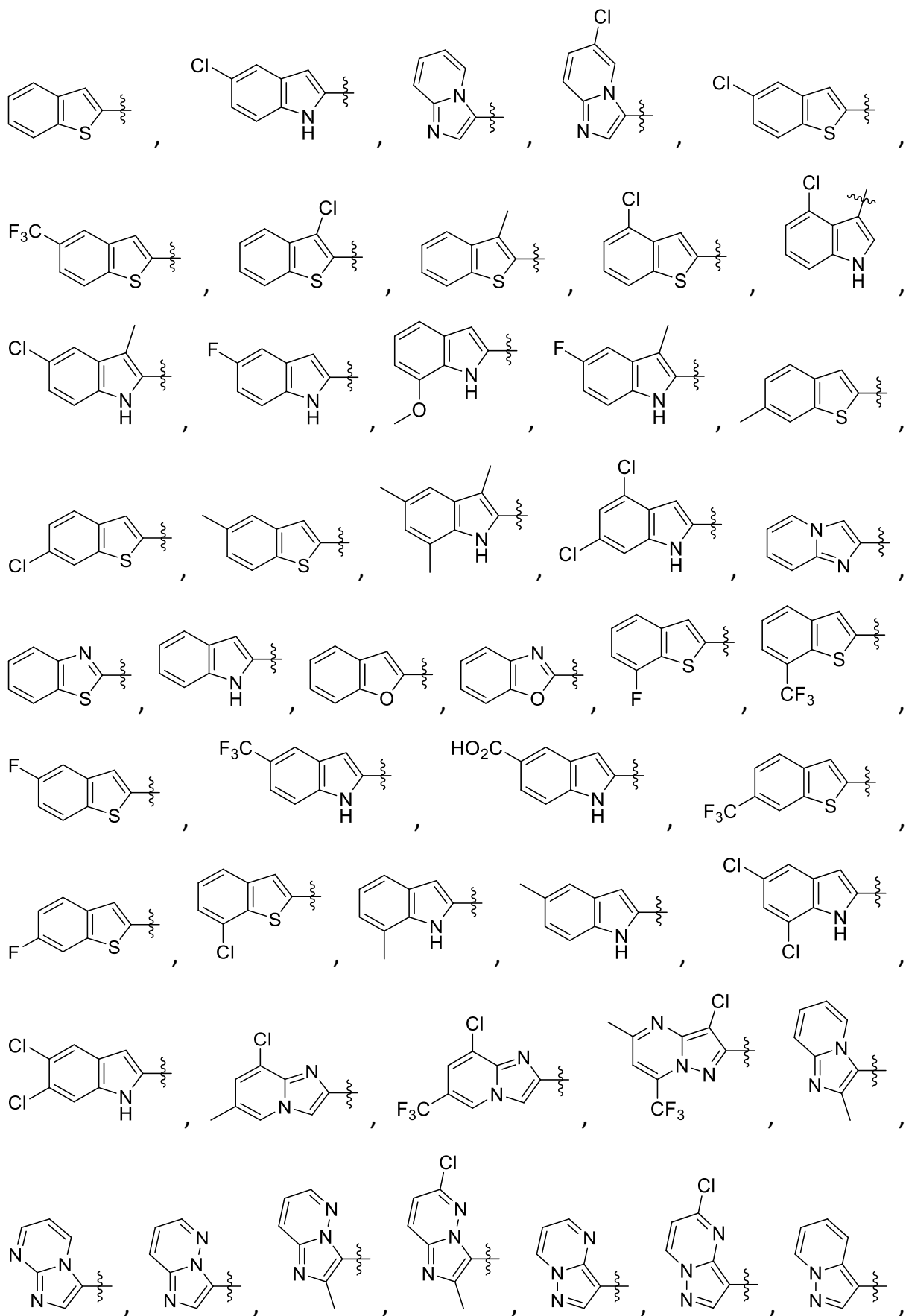
[0076] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é

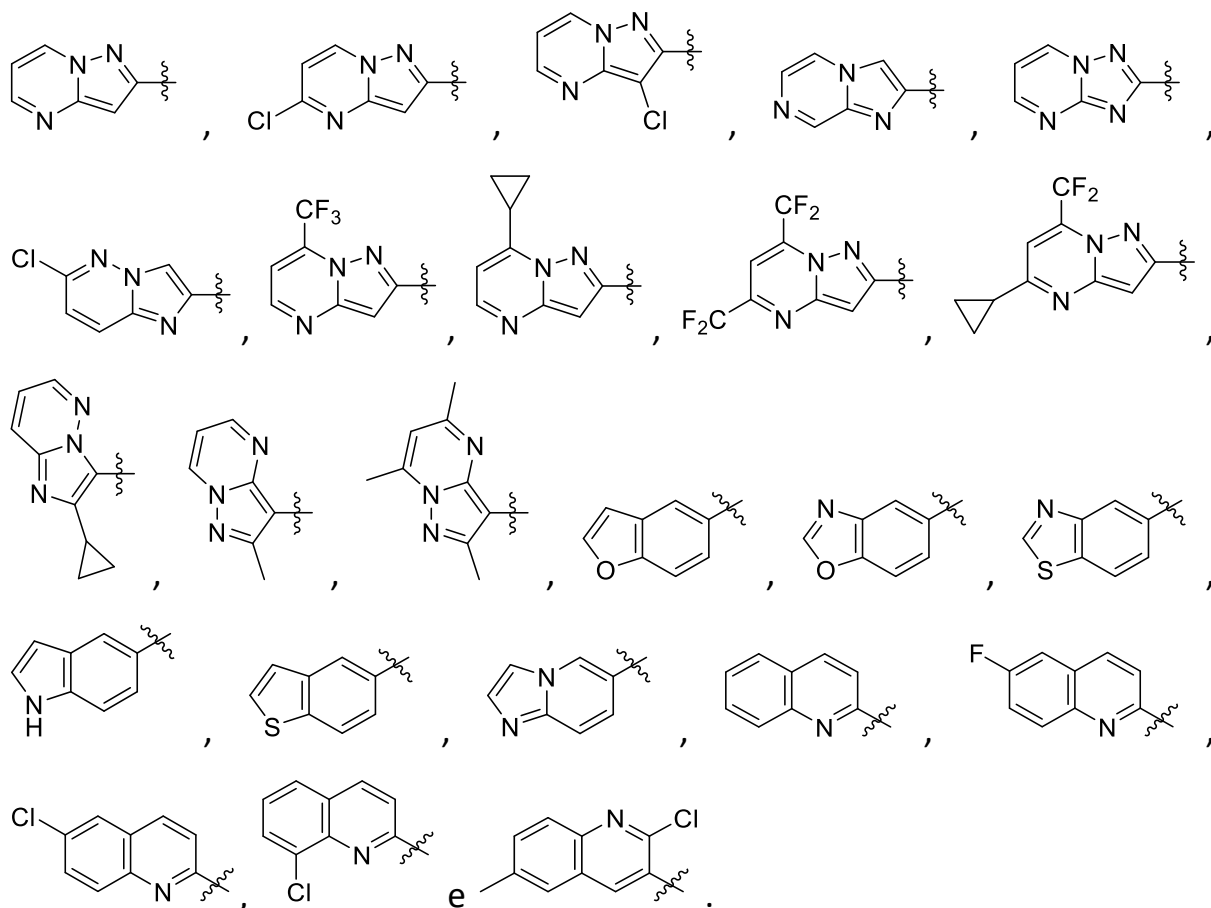
independentemente selecionado dentre halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila,  $\text{C}_{3-8}$  cicloalquila,  $-\text{OR}^7$  e  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $\text{R}^4$ , em que cada  $\text{R}^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila,  $\text{C}_{3-8}$  cicloalquila,  $-\text{OC}_{1-6}$  alquila e  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $\text{R}^4$ , em que cada  $\text{R}^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila e  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é selecionado dentre halogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila e  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é

fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-

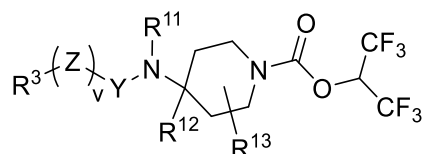


óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (Id), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:





[0077] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II):



Fórmula (II);

em que:

$Y$  é  $-CH_2-$  ou  $-C(O)-$ ;

$Z$  é  $C_{3-6}$  cicloalquila;

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$

heterocicloalquila), fenila,  $-\text{CH}_2\text{-fenila}$ ,  $\text{C}_{1-9}$  heteroarila,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  e  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^6$ ; em que  $\text{C}_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-\text{C}_{1-6}$  alquil( $\text{C}_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $\text{C}_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $\text{R}^5$ ; ou dois  $\text{R}^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $\text{R}^5$ ;

cada  $\text{R}^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila,  $\text{C}_{1-6}$  heteroalquila,  $\text{C}_{1-6}$  alcóxi,  $\text{C}_{3-8}$  cicloalquila,  $-\text{C}_{1-6}$  alquil( $\text{C}_{3-8}$  cicloalquila),  $\text{C}_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^6$  e  $-\text{C}_{1-6}$  alquil( $\text{C}_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $\text{C}_{1-6}$  alquila;

cada  $\text{R}^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $\text{C}_{1-6}$  alquila;

cada  $\text{R}^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $\text{C}_{1-6}$  alquila,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila e  $\text{C}_{3-8}$  cicloalquila;

$\text{R}^{11}$  é H,  $\text{C}_{1-6}$  alquila ou  $-\text{C}_{1-6}$  alquil-O- $\text{C}_{1-6}$  alquila;

$\text{R}^{12}$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila;

$\text{R}^{13}$  é H ou  $\text{C}_{1-6}$  alquila; e

$v$  é 0 ou 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0078] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^{13}$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^{13}$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^{13}$  é  $-\text{CH}_3$ . Em outra

modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{13}$  é  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{12}$  é  $-\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{12}$  é  $-\text{CH}_3$  e  $R^{13}$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{12}$  é  $-\text{CH}_3$  e  $R^{13}$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{12}$  é  $-\text{CH}_3$  e  $R^{13}$  é  $-\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{12}$  é  $-\text{CH}_3$  e  $R^{13}$  é  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

[0079] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto

de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-C_{1-6}$  alquil-O- $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-C_{1-6}$  alquil-OCH<sub>3</sub>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-CH_2CH_2OCH_3$ .

[0080] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é  $-CH_2-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é  $-C(O)-$ .

[0081] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que v é 0. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que v é 1. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que v é 1 e Z é ciclopropila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que v é 1 e Z é ciclobutila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que v é 1 e Z é ciclopentila. Em outra

modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que v é 1 e Z é ciclo-hexila.

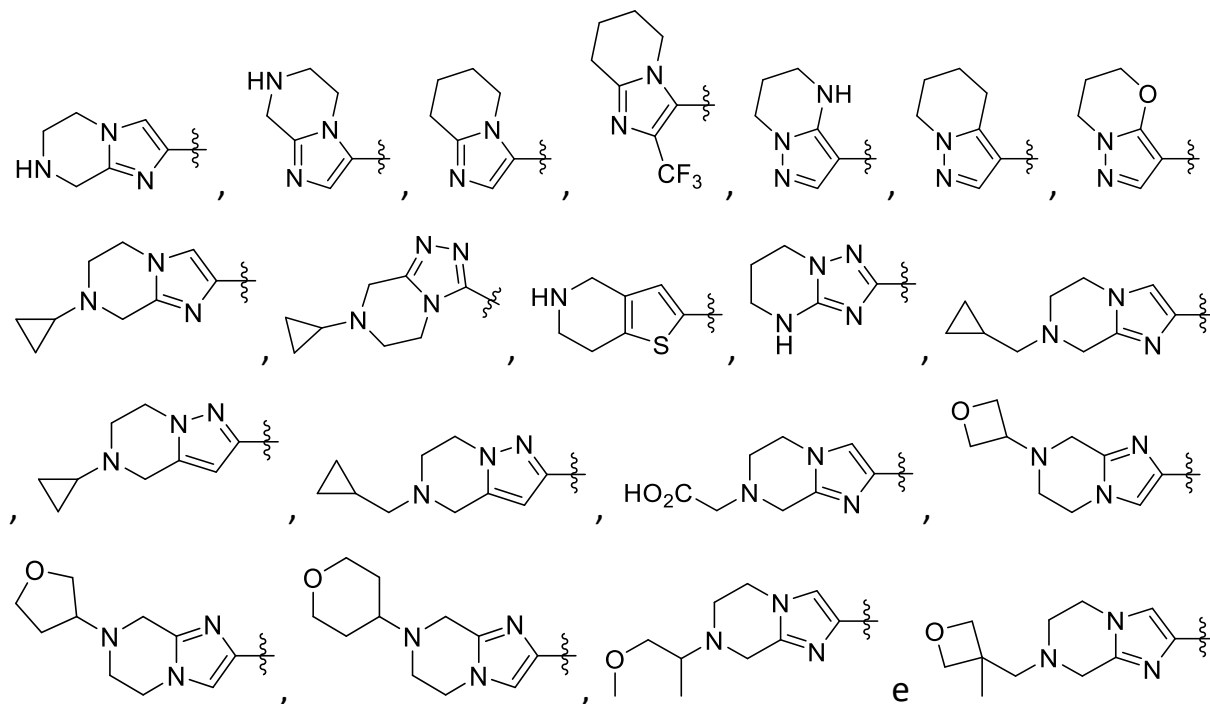
[0082] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é

fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido,



estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila

com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:



. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em

que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois R<sup>5</sup>, e cada R<sup>5</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila ou -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um

composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido,

estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

[0083] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído

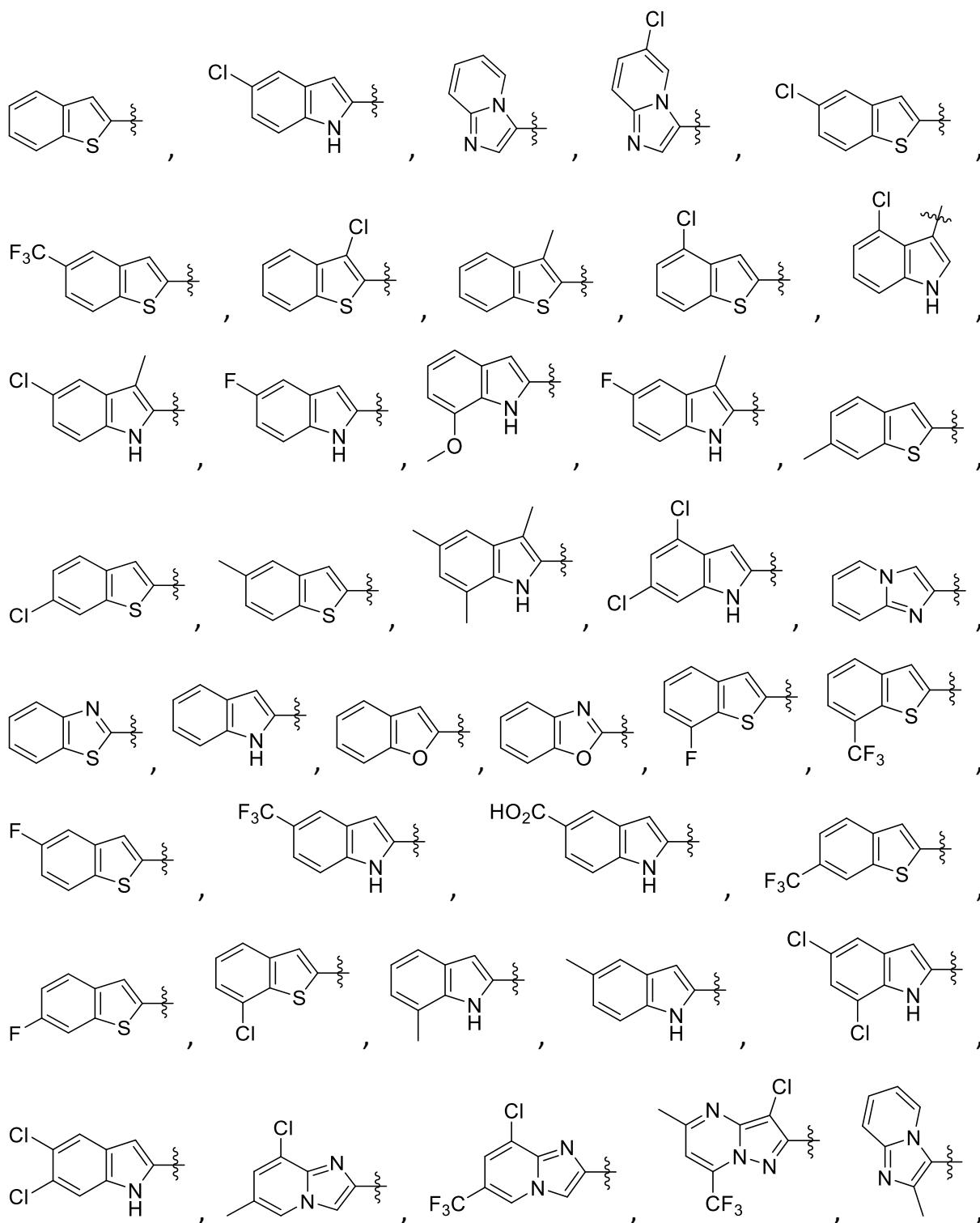
com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em

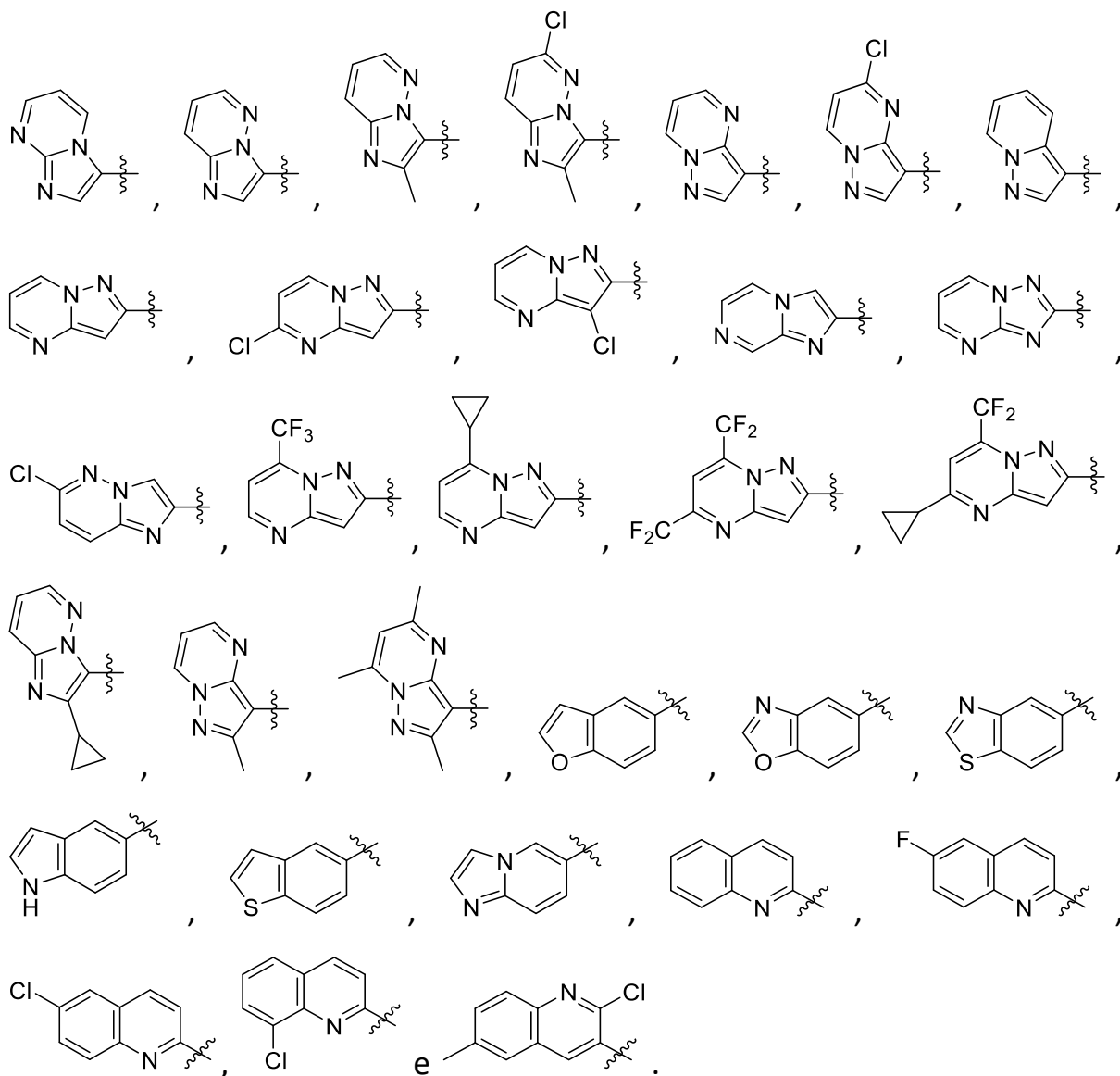
outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um

anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em

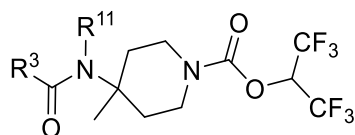


outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é selecionado dentre:





[0084] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II) que tem a estrutura de Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa);

em que:

R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros

e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila; e

$R^{11}$  é  $C_{1-6}$  alquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

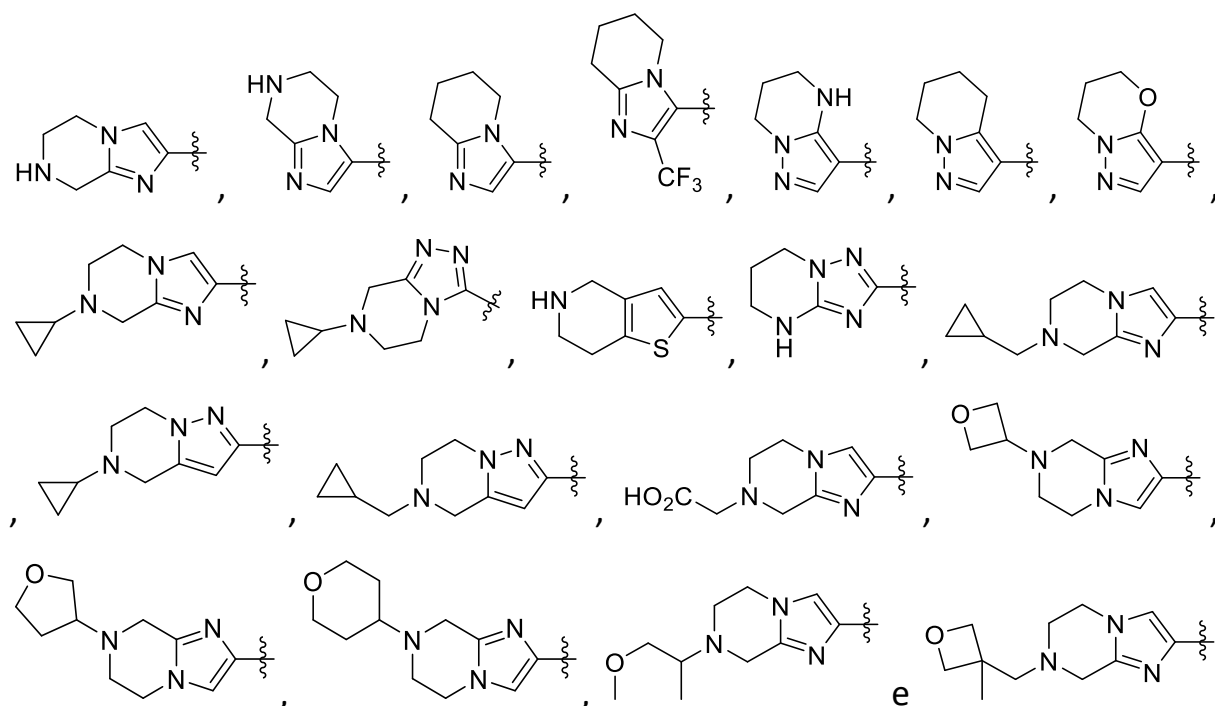
[0085] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-CH_2CH_3$ .

[0086] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em

que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é selecionado dentre C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> heteroalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>3-8</sub> cicloalquila), C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é C<sub>1-6</sub> heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é C<sub>3-8</sub> cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros

substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato,

tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:



. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$

alcóxi, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila ou -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um



anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina,

pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

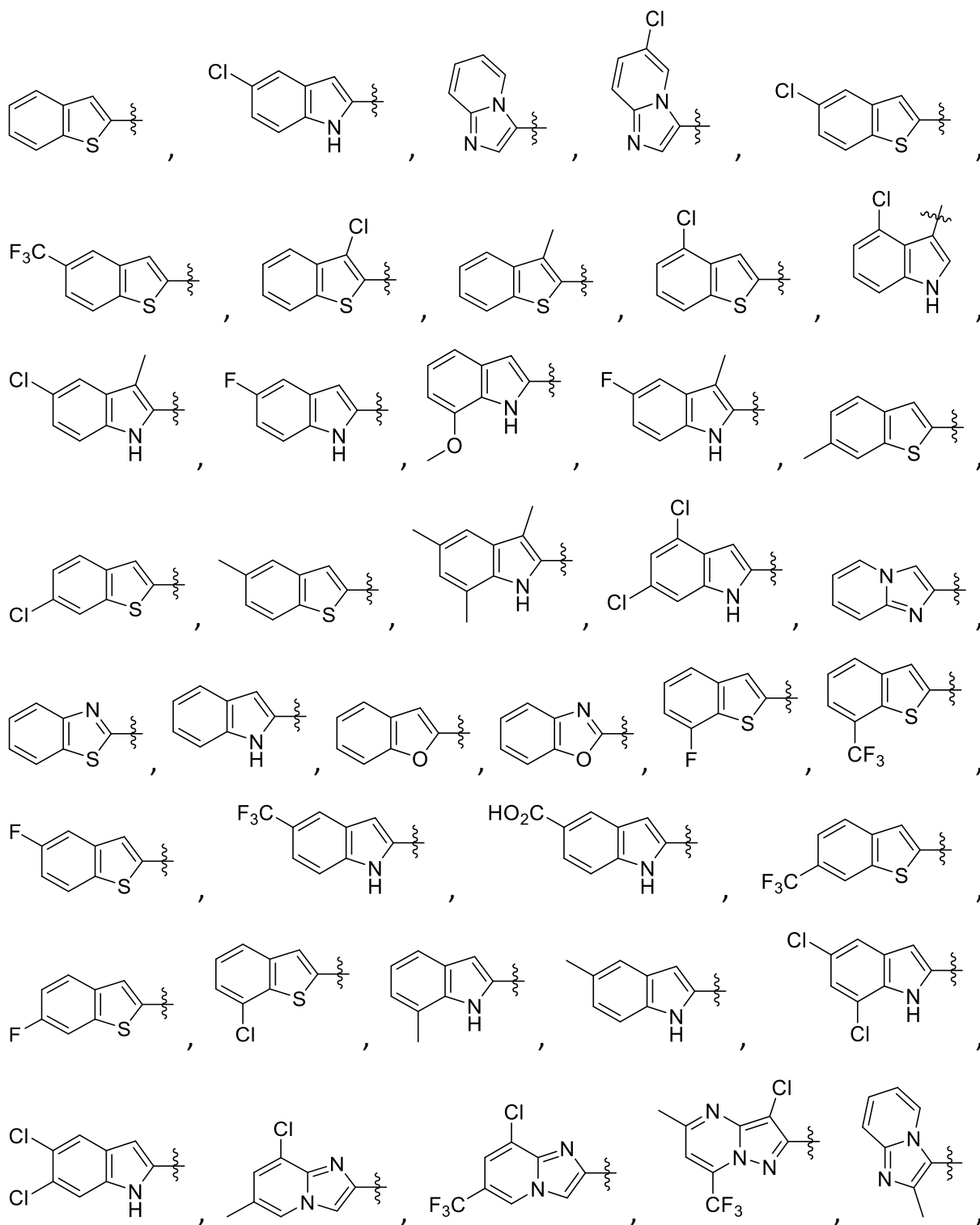
[0087] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal

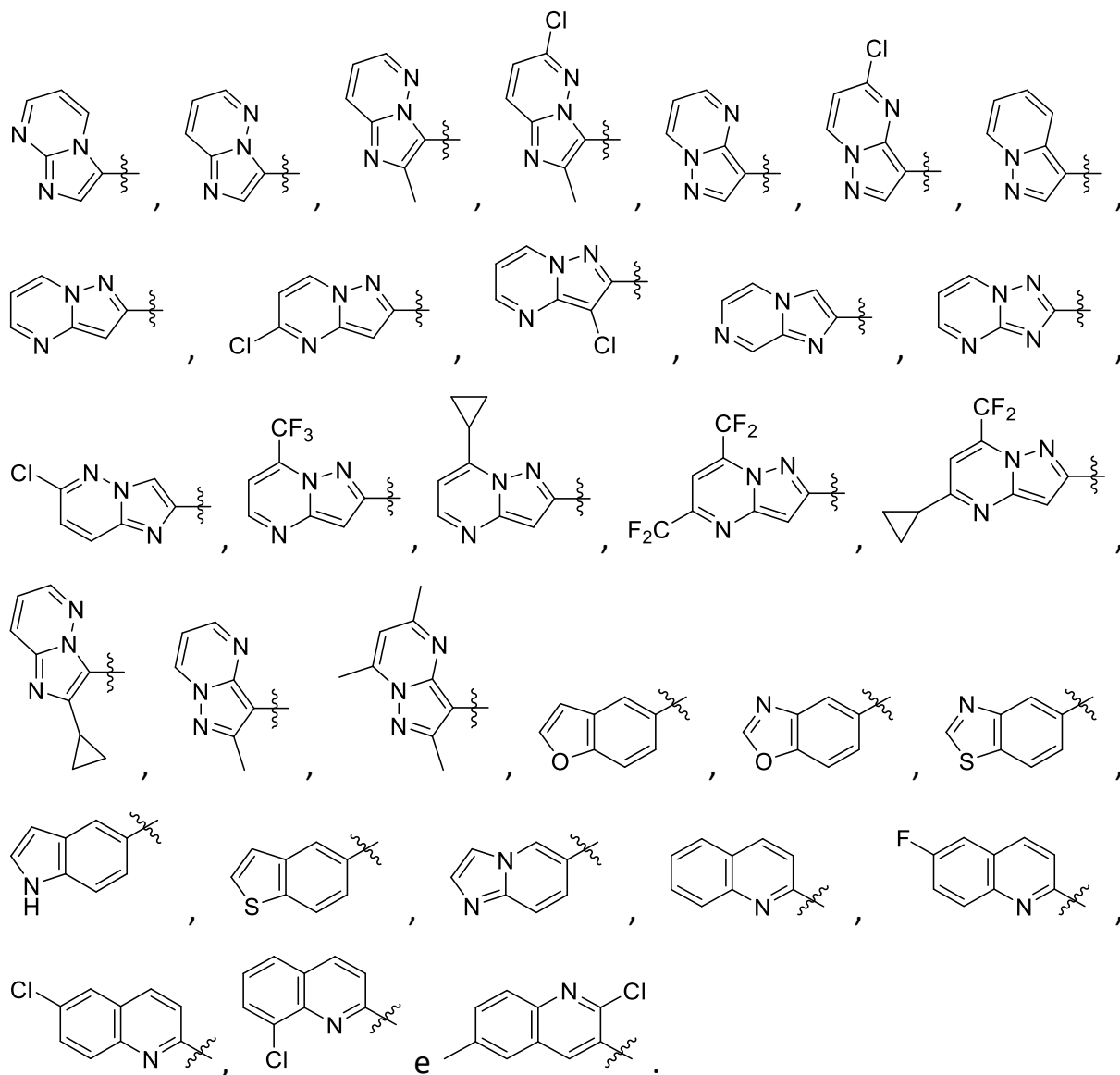
farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-}$

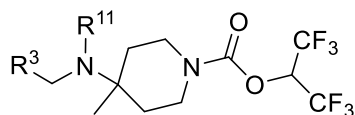
$R^6$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIa), ou um solvato,

hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é selecionado dentre:





[0088] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II) que tem a estrutura de Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb);

em que:

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila; e

$R^{11}$  é  $C_{1-6}$  alquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0089] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-CH_2CH_3$ .

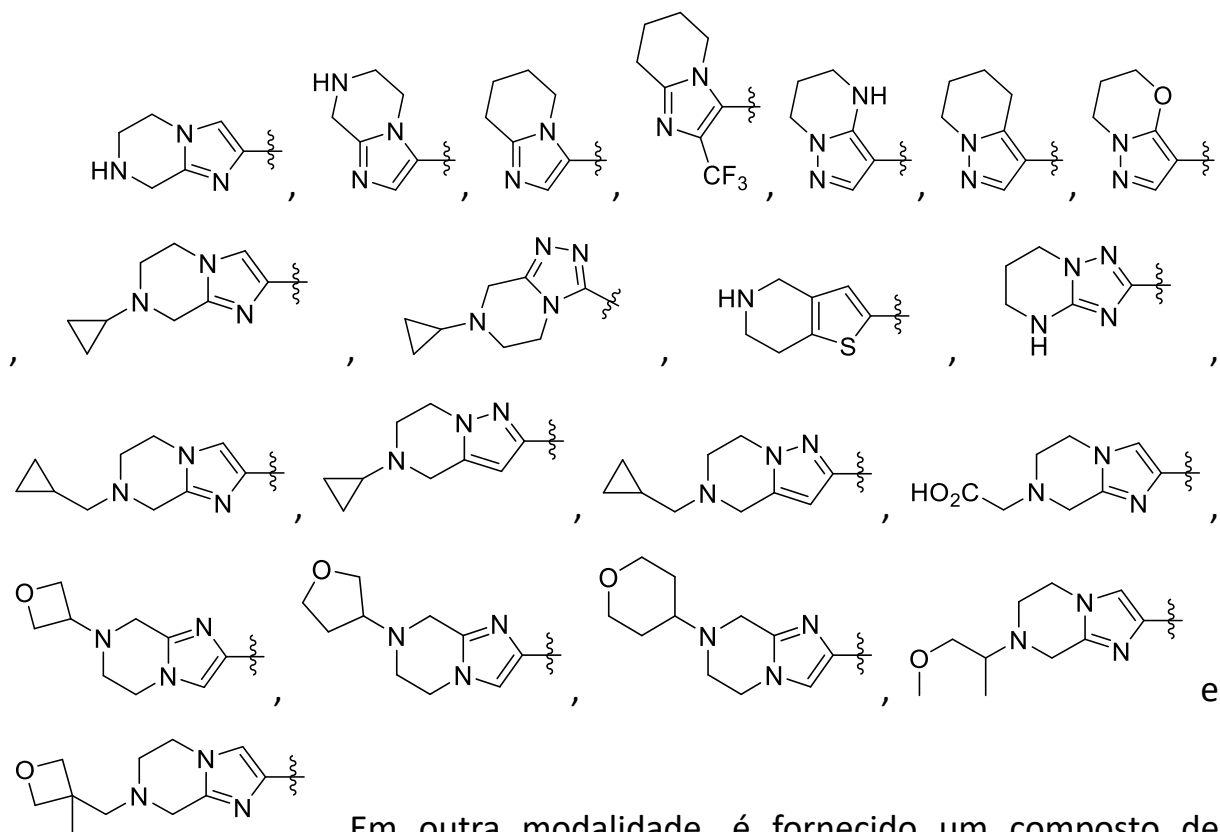
[0090] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com



5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:



. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou -CO<sub>2</sub>H. Em

outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em

outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto

de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

[0091] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do

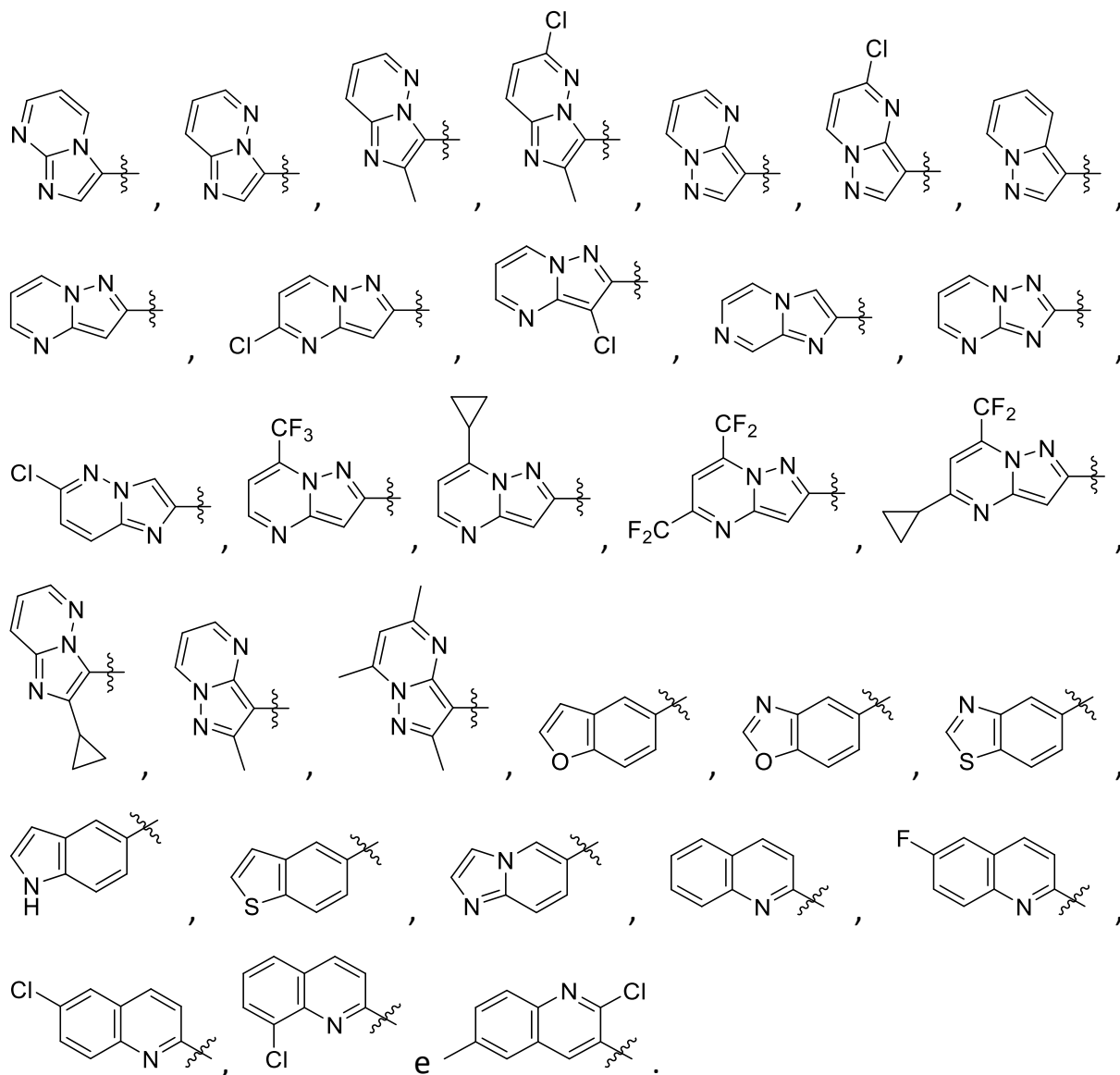
mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um



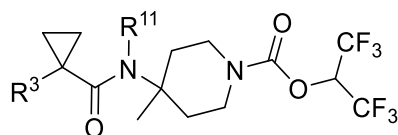
anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$

alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um R<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIb), ou um solvato, hidrato,





[0092] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (II) que tem a estrutura de Fórmula (IIc):



Fórmula (IIc);

em que:

R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros

e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila; e

$R^{11}$  é  $C_{1-6}$  alquila ou  $-C_{1-6}$  alquil-O- $C_{1-6}$  alquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0093] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-\text{C}_{1-6}$  alquil-O- $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-\text{C}_{1-6}$  alquil-OCH<sub>3</sub>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^{11}$  é  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

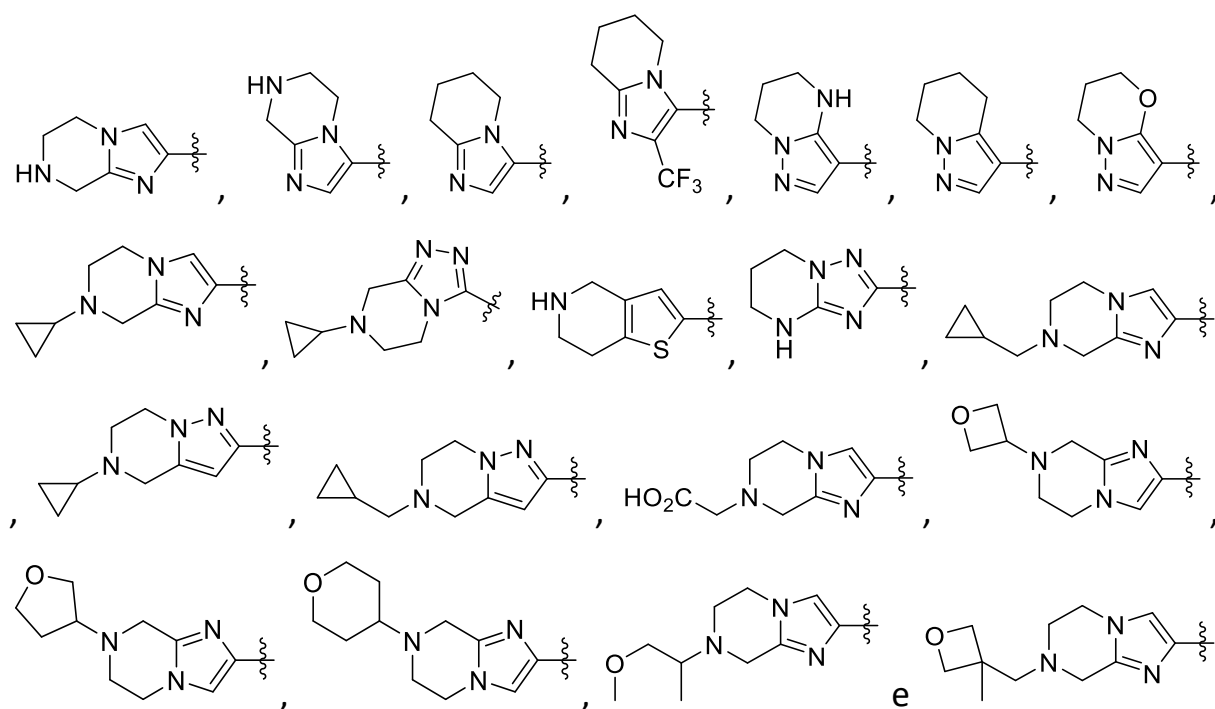
[0094] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila

com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é

forneido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila



com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:



. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$

heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou  $-CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc),

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-CO_2H$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

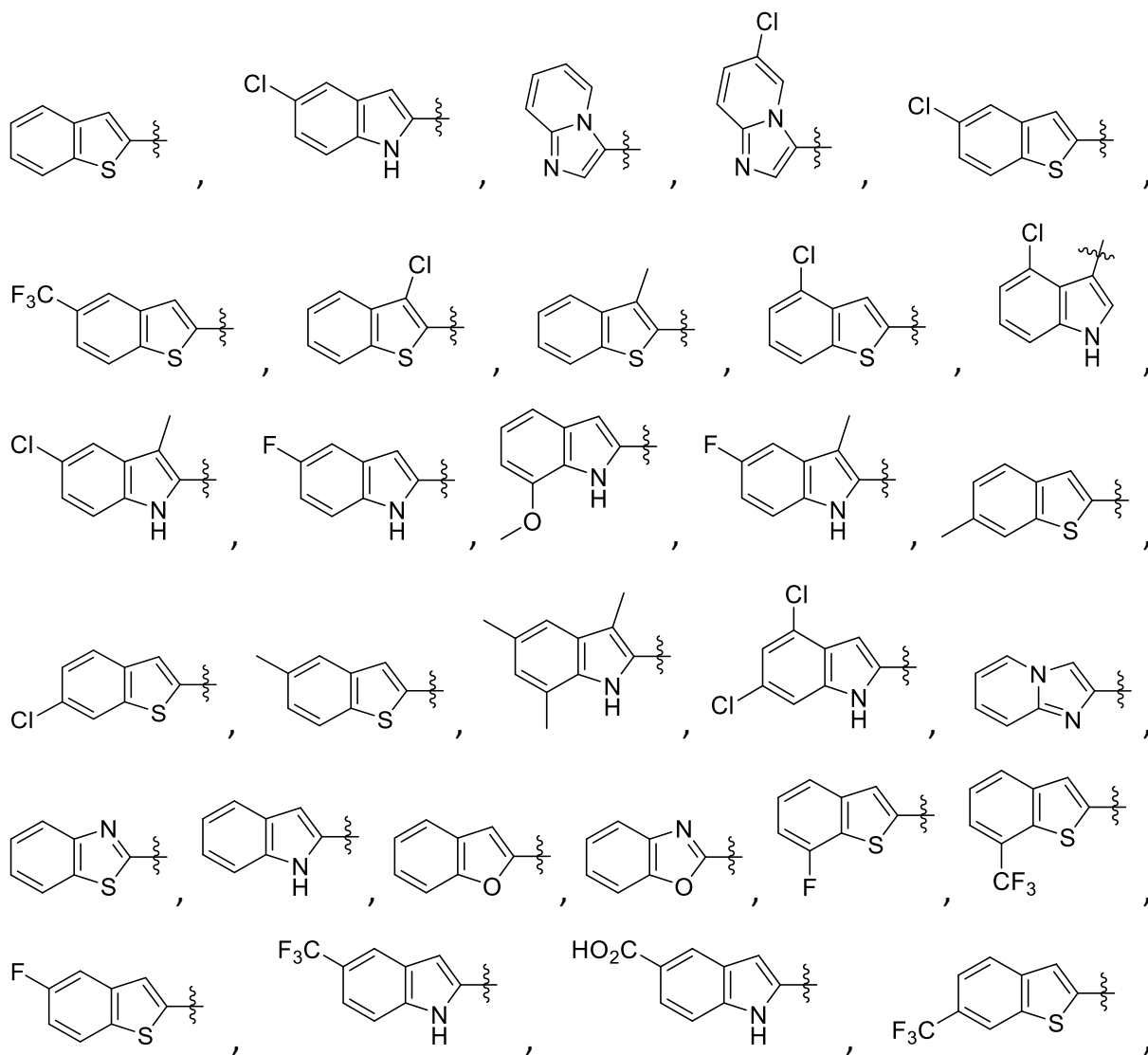
[0095] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é

fornevido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornevido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornevido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornevido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OC<sub>1-6</sub> alquila e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornevido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornevido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido,

estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente

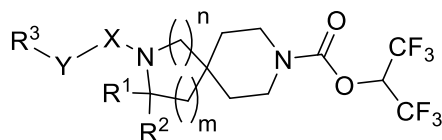
aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IIc), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:





Petição 870200027492, de 28/02/2020, pág. 1040/1325



Fórmula (III);

em que:

X é  $-CH_2-$  ou  $-C(O)-$ ;

Y é uma ligação,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila ou  $C_{3-8}$  cicloalquila;

$R^1$  é H ou  $C_{1-6}$  alquila;

$R^2$  é H ou  $C_{1-6}$  alquila;

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-CH_2C(O)N(H)SO_2R^8$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída por  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

cada  $R^8$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

$n$  é 0 ou 1; e

$m$  é 1 ou 2; desde que, quando  $n$  for 0, então,  $m$  é 2; e quando  $n$  for 1, então,  $m$  é 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0097] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $n$  é 0 e  $m$  é 2. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $n$  é 1 e  $m$  é 1.

[0098] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato,

tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^2$  é  $-\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H e  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H e  $R^2$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é H e  $R^2$  é  $-\text{CH}_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila, e  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $-\text{CH}_3$ , e  $R^2$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila, e  $R^2$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $-\text{CH}_3$  e  $R^2$  é  $-\text{CH}_3$ .

[0099] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é  $-\text{CH}_2-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é  $-\text{C}(\text{O})-$ .

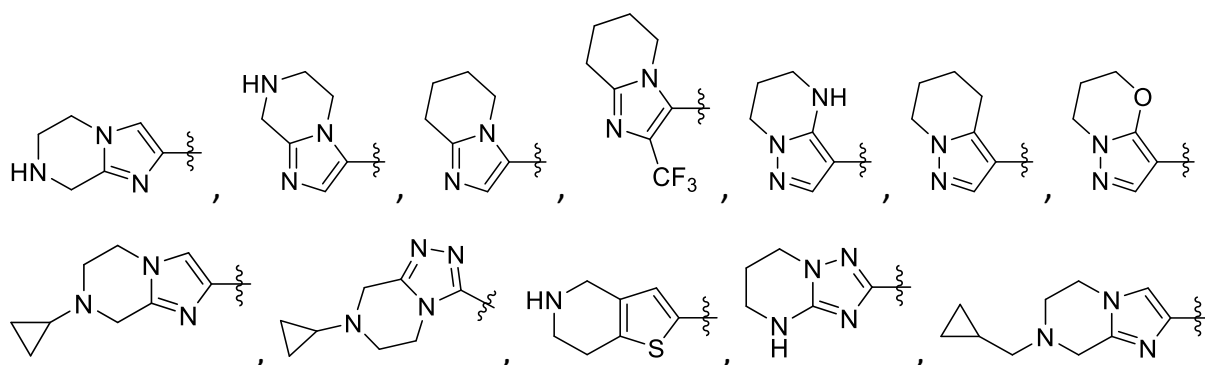
[00100] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é uma ligação. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é C<sub>1-6</sub> alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é -CH<sub>2</sub>-. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é C<sub>1-6</sub> haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é -CF<sub>2</sub>-. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é C<sub>3-8</sub> cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é ciclopropila.

[00101] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um

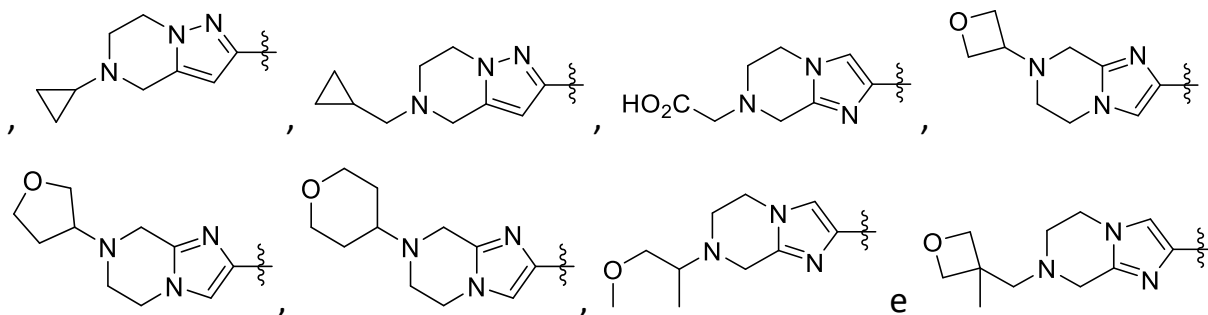
composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$ heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ . Em outra modalidade,

é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{1-6}$  heteroalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila). Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ , e  $R^5$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$

é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três R<sup>4</sup>, em que dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois R<sup>4</sup> adjacentes, em que os dois R<sup>4</sup> adjacentes formam um anel de cicloalquila com 6 membros substituído com um R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é selecionado dentre:







. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um

composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de tiazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de isoxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de oxazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de imidazol. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente

selecionado dentre halogênio, -CN, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, fenila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>H e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, e em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por um ou dois R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, e em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um ou dois R<sup>5</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, e em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila é opcionalmente substituída por um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é -CO<sub>2</sub>H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de heroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de piridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um anel de pirimidina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R<sup>3</sup> é um

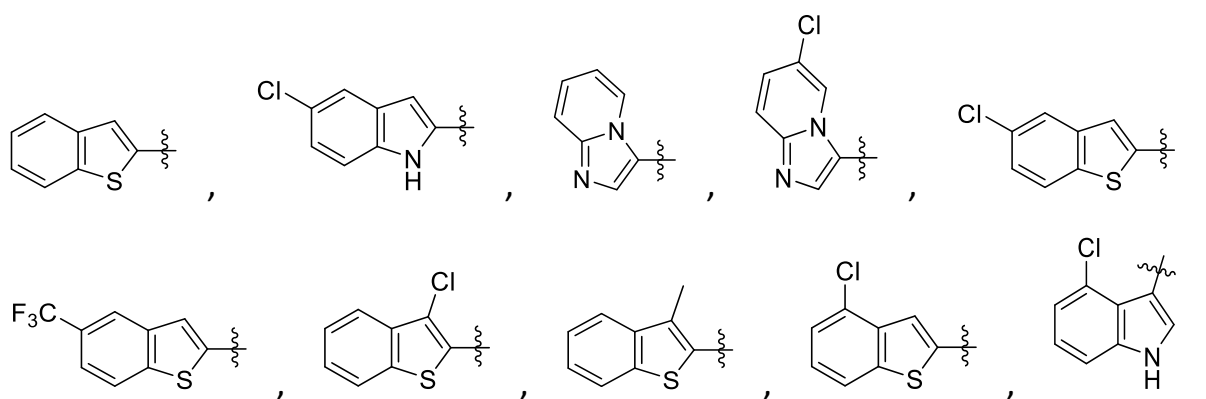
anel de piridazina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de pirazina.

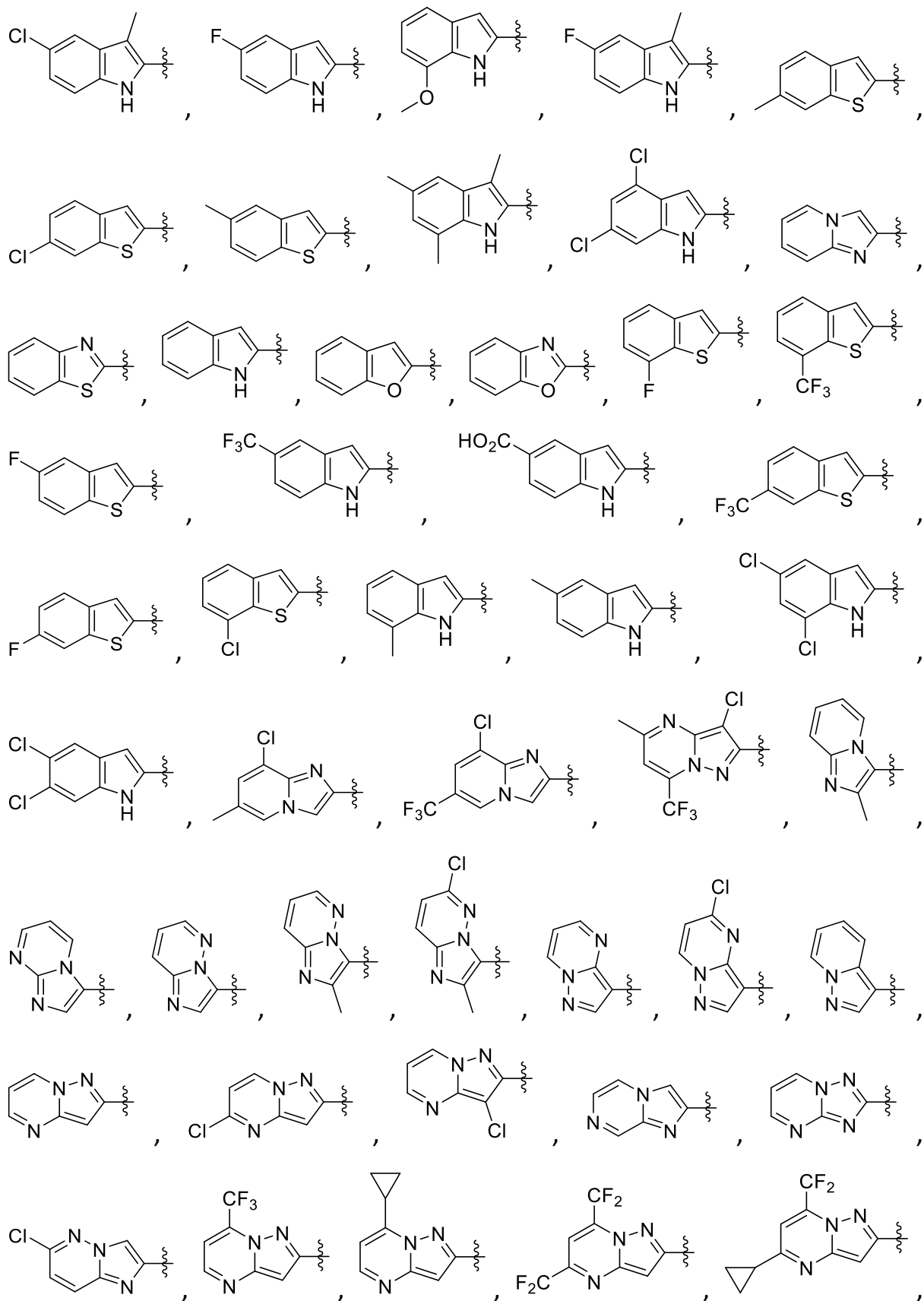
[00102] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 ou 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$

$\text{C}_6$  haloalquila,  $\text{C}_{3-8}$  cicloalquila,  $-\text{OC}_{1-6}$  alquila e  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $\text{R}^4$ , em que cada  $\text{R}^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila e  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é selecionado dentre halogênio,  $\text{C}_{1-6}$  alquila e  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é  $\text{C}_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um  $\text{R}^4$ , em que  $\text{R}^4$  é  $\text{C}_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $\text{R}^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-

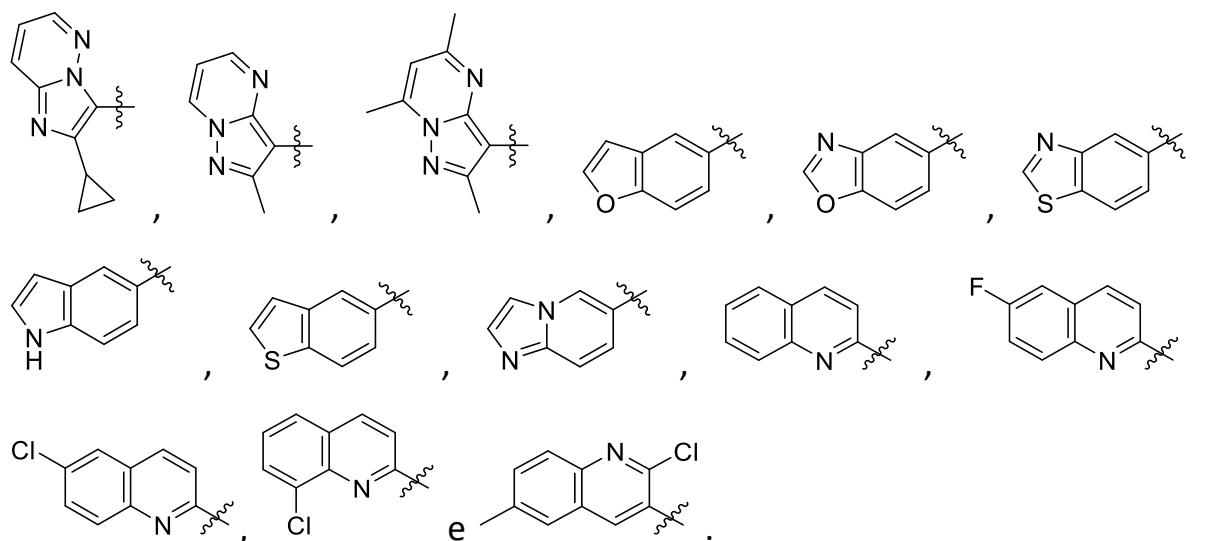
óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros não substituído. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OR^7$  e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-OC_{1-6}$  alquila e  $-CO_2R^6$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila

bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros substituído com um  $R^4$ , em que  $R^4$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 10 membros selecionado dentre um anel de quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina e naftiridina. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (III), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é selecionado dentre:

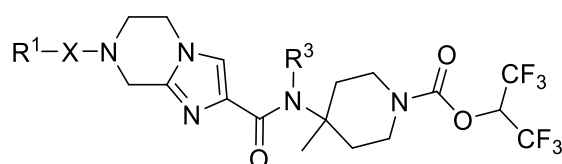








[00103] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

em que:

X é uma ligação,  $-C(O)-$  ou  $-S(O)_2-$ ;

$R^1$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila; em que  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas por um, dois ou três  $R^2$ ;

cada  $R^2$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila; e

$R^3$  é H,  $C_{1-6}$  alquila ou  $-C_{1-6}$  alquil-O- $C_{1-6}$  alquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00104] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é H. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é  $-CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é  $-CH_2CH_3$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^3$  é  $-C_{1-6}$  alquil-O- $C_{1-6}$  alquila.

[00105] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é uma ligação. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é  $-C(O)-$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é  $-S(O)_2-$ .

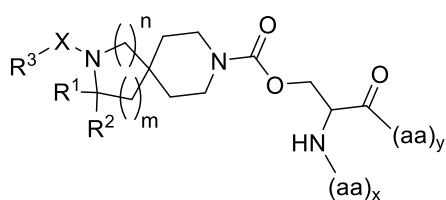
[00106] Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  haloalquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido,

estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila opcionalmente substituída por um, dois ou três  $R^2$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{3-8}$  cicloalquila opcionalmente substituído com um halogênio. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-6}$  alquila. Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{2-9}$  heterocicloalquila opcionalmente substituída por um, dois ou três  $R^2$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é fenila opcionalmente substituída por um, dois ou três  $R^2$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-9}$  heteroarila opcionalmente substituída por um, dois ou três  $R^2$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-9}$  heteroarila selecionada dentre oxazol e pirazina; em que o oxazol e a pirazina são opcionalmente substituídos por um, dois ou três  $R^2$ . Em outra modalidade, é fornecido um composto de Fórmula (IV), ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que  $R^1$  é  $C_{1-9}$  heteroarila selecionada dentre oxazol e pirazina; em que o oxazol e a pirazina são não substituídos.

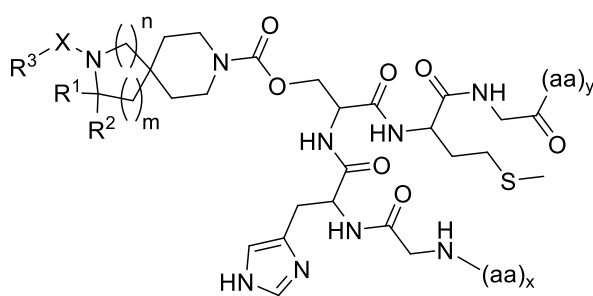
[00107] Outras modalidades fornecidas no presente documento incluem combinações de uma ou mais modalidades particulares apresentadas acima.

[00108] Em algumas modalidades, o composto revelado no presente documento é selecionado dentre os exemplos 1 a 229.

[00109] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

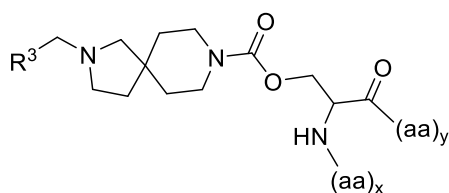


, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$ ,  $m$  e  $n$  são definidos como na Fórmula (I) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

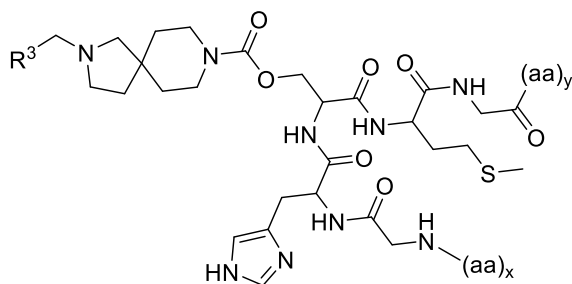


, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$ ,  $m$  e  $n$  são definidos como na Fórmula (I) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00110] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

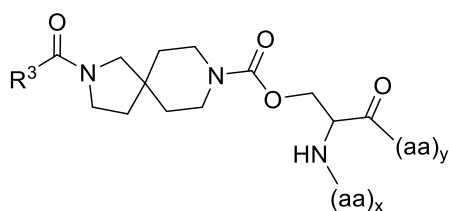


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Ia) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

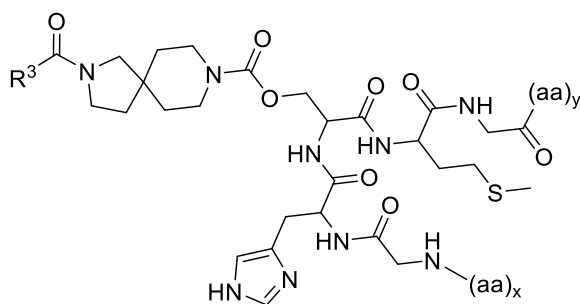


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Ia) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00111] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

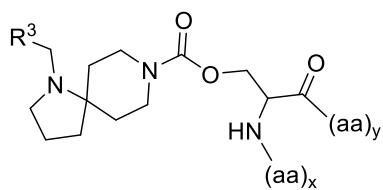


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Ib) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

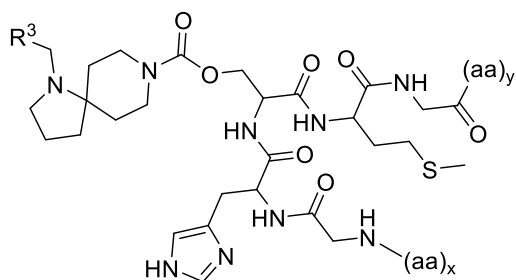


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Ib) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00112] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

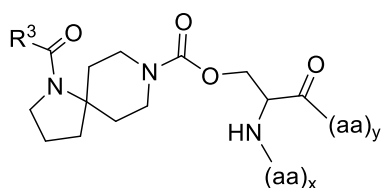


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Ic) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

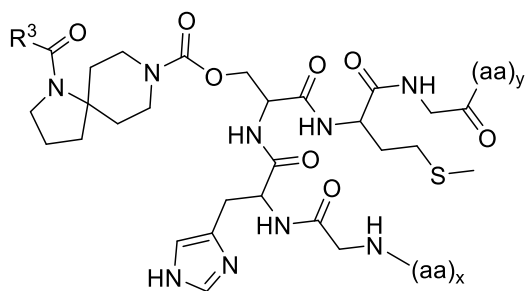


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Ic) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00113] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

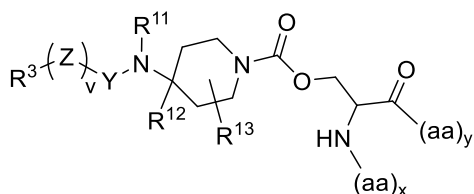


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Id) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

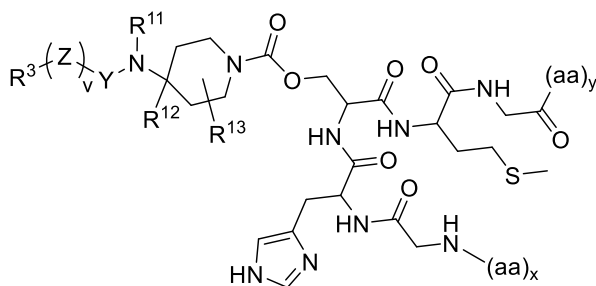


, em que  $R^3$  é definido como na Fórmula (Id) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00114] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

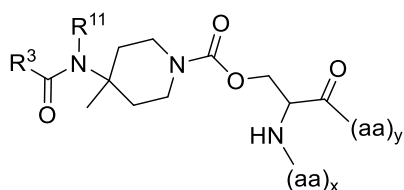


, em que  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $Y$ ,  $Z$  e  $v$  são definidos como na Fórmula (II) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

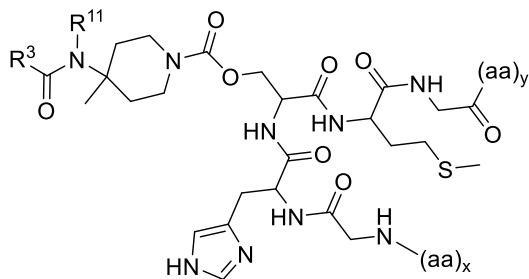


, em que  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $Y$ ,  $Z$  e  $v$  são definidos como na Fórmula (II) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00115] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

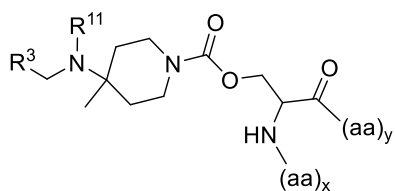


, em que  $R^3$  e  $R^{11}$  são definidos como na Fórmula (IIa) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

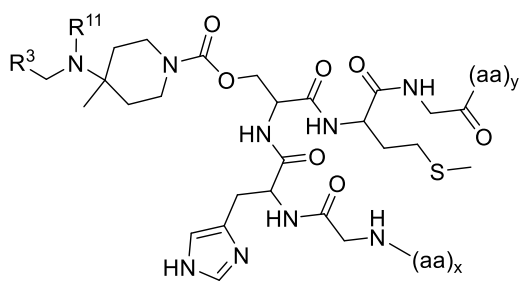


, em que  $R^3$  e  $R^{11}$  são definidos como na Fórmula (IIa) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00116] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

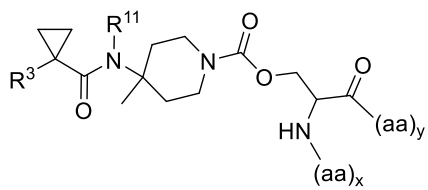


, em que  $R^3$  e  $R^{11}$  são definidos como na Fórmula (IIIa) descrita no presente documento, e x e y são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:



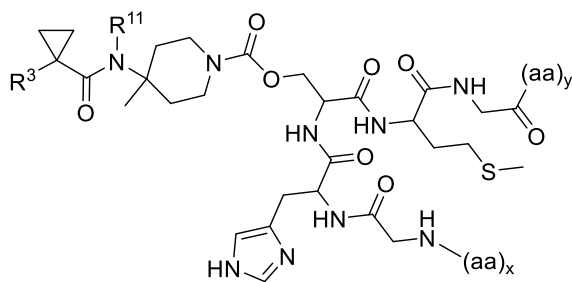
, em que  $R^3$  e  $R^{11}$  são definidos como na Fórmula (IIIa) descrita no presente documento, e x e y são pelo menos um aminoácido (aa).

[00117] Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:



, em que  $R^3$  e  $R^{11}$  são definidos como na Fórmula (IIc) descrita no presente documento, e x e y são pelo menos um aminoácido (aa). Em outra modalidade, é fornecido um composto que tem a estrutura:

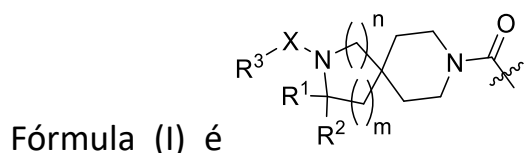




, em que  $R^3$  e  $R^{11}$  são definidos como na Fórmula (IIc) descrita no presente documento, e  $x$  e  $y$  são pelo menos um aminoácido (aa).

[00118] São descritos no presente documento inibidores de monoacilglicerol lipase (MAGL) que têm a estrutura de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV). Em uma modalidade, os inibidores de MAGL são inibidores covalentes de MAGL, isto é, os compostos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) reagem com um resíduo de serina de MAGL para formar um resíduo de serina modificado, que compreende o grupo de permanência de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV); em tal modalidade, o grupo de saída de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) é removido do composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV). Em uma modalidade adicional, os inibidores covalentes de MAGL reagem de modo irreversível com um resíduo de serina de MAGL para formar o resíduo de serina modificado.

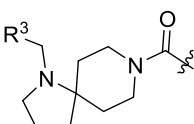
[00119] A porção de grupo de permanência dos compostos da

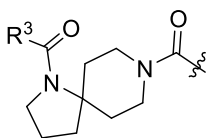


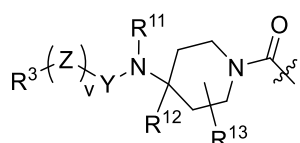
. A porção de grupo de permanência dos

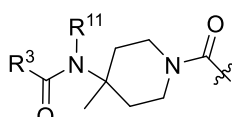
compostos da Fórmula (Ia) é

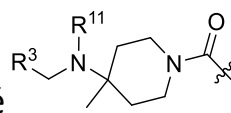
permanência dos compostos da Fórmula (Ib) é

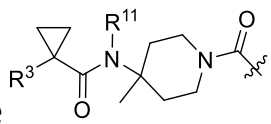
grupo de permanência dos compostos da Fórmula (Ic) é . A porção

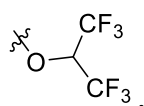
de grupo de permanência dos compostos da Fórmula (Id) é . A porção de grupo de permanência dos compostos da Fórmula (II) é

. A porção de grupo de permanência dos compostos da

Fórmula (IIa) é . A porção de grupo de permanência dos

compostos da Fórmula (IIb) é . A porção de grupo de permanência

dos compostos da Fórmula (IIc) é . A porção de grupo de saída dos compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) é:



### Preparação de compostos

[00120] Os compostos usados nas reações descritas no presente documento são produzidos de acordo com técnicas de síntese orgânica, começando de produtos químicos comercialmente disponíveis e/ou de compostos descritos na literatura química. “Produtos comercialmente disponíveis” são obtidos a partir de fontes comerciais padrão incluindo Acros Organics (Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluindo Sigma Chemical e Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Ark Pharm, Inc.

(Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemanha), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) e WuXi (Shanghai, China).

[00121] Os tratados e livros de referência adequados que detalham a síntese de reagentes úteis na preparação de compostos descritos no presente documento ou fornecem referências a artigos que descrevem a preparação, incluem, por exemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2ª edição, Academic Press, Nova Iorque, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª edição, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocíclico Chemistry", 2ª edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms e Structure", 4ª Edição, Wiley-Interscience, Nova Iorque, 1992. Os tratados e livros de referência adequados adicionais que detalham a síntese de reagentes úteis na preparação de compostos descritos no presente documento ou fornecem referências a artigos que descrevem a preparação, incluem, por exemplo, Fuhrhop, J. e Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Segunda edição revisada e ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman,

R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª Edição (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª Edição (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª Edição (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª Edição (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, em 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, em mais de 55 volumes; e "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, em 73 volumes.

[00122] Os reagentes específicos e análogos também são identificados através dos índices de produtos químicos conhecidos preparados pelo Chemical Abstract Service da American Chemical Society, que estão disponíveis na maioria das bibliotecas de universidade e públicas, bem como através de banco de dados online (the American Chemical Society, Washington, D.C.). Os produtos químicos que são conhecidos, mas que não estão comercialmente disponíveis em catálogos, são opcionalmente preparados por locais de síntese de produto químico personalizada, em que muitos locais de suprimento de produto químico padrão (por exemplo, aqueles listados acima) fornecem serviços de síntese personalizados. Uma referência para a preparação e seleção de sais farmacêuticos dos compostos descritos no presente documento é P. H. Stahl &

C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Formas adicionais dos Compostos Revelados no Presente Documento

Isômeros

[00123] Ademais, em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento existem como isômeros geométricos. Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento possuem uma ou mais ligações duplas. Os compostos apresentados no presente documento incluem todos os isômeros cis, trans, syn, anti, entgegen (*E*) e zusammen (*Z*), assim como as misturas correspondentes dos mesmos. Em algumas situações, os compostos existem como tautômeros. Os compostos descritos no presente documento incluem todos os tautômeros possíveis dentro das fórmulas descritas no presente documento. Em algumas situações, os compostos descritos no presente documento possuem um ou mais centros quirais e cada centro existe na configuração R ou configuração S. Os compostos descritos no presente documento incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas assim como misturas correspondentes das mesmas. Em modalidades adicionais dos compostos e métodos fornecidos no presente documento, misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros, resultantes de uma única etapa preparatória, combinação ou interconversão, são úteis para as aplicações descritas no presente documento. Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento são preparados como enantiômeros opticamente puros por resolução cromatográfica quiral da mistura racêmica. Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento são preparados como seus estereoisômeros individuais reagindo-se uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os

diastereoisômeros e recuperando os enantiômeros opticamente puros. Em algumas modalidades, os complexos dissociáveis são preferenciais (por exemplo, sais diastereomérico cristalinos). Em algumas modalidades, os diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e são preparados aproveitando essas dissimilaridades. Em algumas modalidades, os diastereômeros são separados por cromatografia quiral ou, de preferência, por técnicas de separação/resolução com base nas diferenças na solubilidade. Em algumas modalidades, o enantiômero opticamente puro é, então, recuperado, juntamente com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não resulte em racemização.

#### Compostos Identificados

[00124] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento existem em suas formas isotopicamente identificadas. Em algumas modalidades, os métodos revelados no presente documento incluem métodos para tratar doenças administrando-se tais compostos isotopicamente identificados. Em algumas modalidades, os métodos revelados no presente documento incluem métodos para tratar doenças administrando-se tais compostos isotopicamente identificados como composições farmacêuticas. Assim, em algumas modalidades, os compostos revelados no presente documento incluem compostos isotopicamente identificados, que são idênticos àqueles mencionados no presente documento, exceto pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferentes da massa atômica ou número de massa comumente encontrado na natureza. Os exemplos de isótopos que são incorporados aos compostos descritos no presente documento incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor e cloreto, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  e  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Os compostos

descritos no presente documento e sais, ésteres, solvato, hidratos ou derivados dos mesmos, farmacologicamente aceitáveis, que contêm os isótopos supracitados e/ou outros isótopos de outros átomos são abrangidos pelo escopo desta invenção. Certos compostos isotopicamente identificados, por exemplo, aqueles nos quais os isótopos radioativos, tais como  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ , são incorporados, são úteis em ensaios de distribuição de tecido de substrato e/ou fármaco. Os isótopos titulados, isto é,  $^3\text{H}$  e carbono-14, isto é,  $^{14}\text{C}$ , são particularmente preferenciais por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Adicionalmente, a substituição por isótopos pesados, tais como deutério, isto é,  $^2\text{H}$ , produz certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagem reduzidas. Em algumas modalidades, os compostos isotopicamente identificados, sal, éster, solvato, hidrato ou derivado dos mesmos, farmacologicamente aceitáveis, são preparados por qualquer método adequado.

[00125] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento são marcados por outros meios, incluindo, porém sem limitação, o uso de cromóforos ou porções químicas fluorescentes, marcadores bioluminescentes ou marcadores quimioluminescentes.

#### Sais farmacologicamente aceitáveis

[00126] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento existem como seus sais farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os métodos revelados no presente documento incluem métodos para tratar doenças administrando-se tais sais farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, os métodos revelados no presente documento incluem métodos para tratar doenças administrando-se tais sais farmacologicamente aceitáveis como composições farmacêuticas.

[00127] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento possuem grupos ácidos ou básicos e, portanto, reagem com qualquer uma dentre várias bases inorgânicas e orgânicas, e ácidos inorgânicos ou orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, esses sais são preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos descritos no presente documento, ou reagindo-se separadamente um composto purificado em sua forma livre com um ácido ou base adequada e isolando o sal assim formado.

#### Solvatos

[00128] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento existem como solvatos. Em algumas modalidades, há métodos para tratar doenças administrando-se tais solvatos. São adicionalmente descritos no presente documento métodos para tratar doenças administrando-se tais solvatos como composições farmacêuticas.

[00129] Os solventes contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente e, em algumas modalidades, são formados durante o processo de cristalização com solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como água, etanol e similares. Os hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Os solvatos dos compostos descritos no presente documento são convenientemente preparados ou formados durante os processos descritos no presente documento. A título de exemplo apenas, hidratos dos compostos descritos no presente documento são convenientemente preparados pela recristalização de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando solventes orgânicos incluindo, porém sem limitação, dioxano, tetra-hidrofurano ou MeOH. Adicionalmente, os compostos fornecidos no presente documento existem em formas não solvatadas assim como solvatadas. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às



formas não solvatadas para os propósitos dos compostos e dos métodos fornecidos no presente documento.

#### Pró-fármacos

[00130] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento existem em forma de pró-fármaco. São também descritos no presente documento métodos para tratar doenças administrando-se tais pró-fármacos. São adicionalmente descritos no presente documento métodos para tratar doenças administrando-se tais pró-fármacos como composições farmacêuticas.

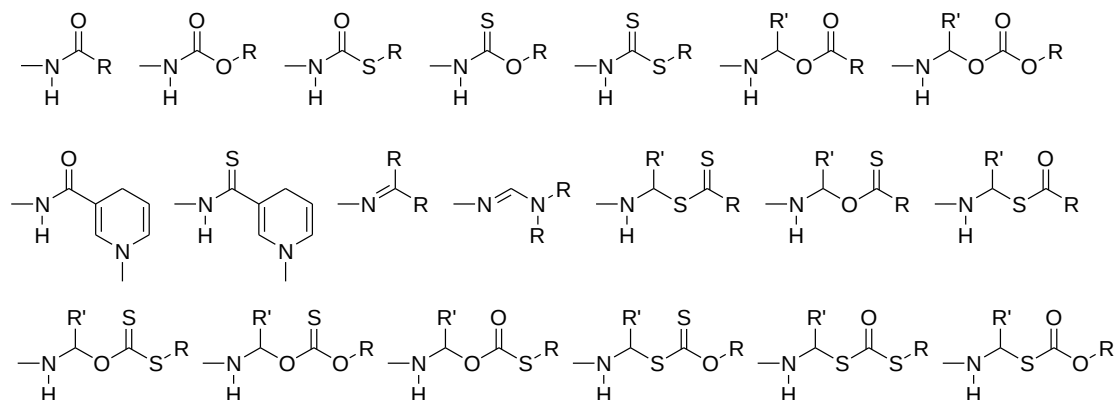
[00131] Em algumas modalidades, os pró-fármacos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido ou uma cadeia de polipeptídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácido é covalentemente unida através de uma ligação de amida ou éster a um grupo amino, hidróxi ou ácido carboxílico livre dos compostos descritos no presente documento. Os resíduos de aminoácido incluem, porém sem limitação, os 20 aminoácidos de ocorrência natural e também incluem 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina e metionina sulfona. Em outras modalidades, os pró-fármacos incluem compostos em que um resíduo de ácido nucleico ou um oligonucleotídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de ácido nucleico é covalentemente unido a um composto descrito no presente documento.

[00132] Pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento também incluem, porém sem limitação, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acila, derivados de N-aciloxialquila, derivados quaternários de aminas terciárias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sais de metal e

ésteres de sulfonato. Em algumas modalidades, os compostos que têm grupos amino, amido, hidroxí ou carboxílicos livres são convertidos em pró-fármacos. Por exemplo, grupos carboxila livres são derivados como amidas ou ésteres alquílicos. Em certos casos, todas essas porções químicas de pró-fármaco incorporam grupos incluindo, porém sem limitação, funcionalidades de éter, amina e ácido carboxílico.

[00133] Os pró-fármacos de hidróxi incluem ésteres, tais como, porém sem limitação, ésteres aciloxialquílicos (por exemplo, aciloximetílicos, aciloxietílicos) , ésteres alcóxicarboniloxialquílicos, ésteres alquílicos, ésteres arílicos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato, ésteres contendo dissulfeto, éteres, amidas, carbamatos, hemissuccinatos, dimetilaminoacetatos e fosforiloximetiloxycarbonilas, conforme descrito em *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, 19, 115.

[00134] Os pró-fármacos derivados de amina incluem, porém sem limitação, os seguintes grupos e combinações de grupos:



assim como sulfonamidas e fosfonamidas.

[00135] Em certos casos, sítios em quaisquer porções de anel aromático são suscetíveis a várias reações metabólicas, portanto, a incorporação de substituintes apropriados nas estruturas de anel aromático reduz, minimiza ou elimina essa trajetória metabólica.

### Composições Farmacêuticas

[00136] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) conforme descrito no presente documento é administrado como um composto químico puro. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento é combinado com um carreador farmacologicamente adequado ou aceitável (também denominado no presente documento excipiente farmacologicamente adequado (ou aceitável), excipiente fisiologicamente adequado (ou aceitável) ou carreador fisiologicamente adequado (ou aceitável)) selecionado com base em uma via de administração escolhida e prática farmacêutica padrão conforme descrito, por exemplo, em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21ª Edição. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00137] Consequentemente, é fornecida no presente documento uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um estereoisômero, sal, hidrato, solvato ou N-óxido farmacologicamente aceitável do mesmo, juntamente com um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis. O carreador (ou carreadores) (ou excipiente (ou excipientes)) é aceitável ou adequado se o carreador for compatível com os outros ingredientes da composição e não prejudicial ao receptor (isto é, o sujeito) da composição.

[00138] Uma modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto de Fórmula (Ia) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma

composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Ib) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Ic) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (IIa) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (IIb) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que compreende um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (IIc) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00139] Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Ib)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Ic) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (IIa) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (IIb) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica que consiste essencialmente em um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (IIc) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00140] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) como descrito no presente documento é substancialmente puro, no sentido de que contém menos que cerca de 5% ou menos que cerca de 1% ou menos que cerca de 0,1%, de outras moléculas pequenas orgânicas, como intermediários contaminantes ou subprodutos que são criados, por exemplo, em uma ou mais das etapas de um método de síntese.

[00141] Essas formulações incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, tópica, bucal, parenteral (por exemplo, subcutânea,

intramuscular, intradérmica ou intravenosa), vaginal, oftálmica ou aerossol, embora a forma de administração mais adequada em qualquer caso dependa do grau e da gravidade da afecção sendo tratada e da natureza do composto particular sendo usado. Por exemplo, as composições reveladas são formuladas como uma dose unitária e/ou são formuladas para administração oral ou subcutânea.

[00142] As composições farmacêuticas exemplificativas são usadas na forma de uma preparação farmacêutica, por exemplo, em forma sólida, semissólida ou líquida, que inclui um ou mais de um composto divulgado, como um ingrediente ativo, em uma mistura com um carreador ou excipiente orgânico ou inorgânico adequado para aplicações externas, enterais ou parenterais. Em algumas modalidades, o ingrediente ativo é composto, por exemplo, com os carreadores farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos usuais para tabletes, péletes, cápsulas, supositórios, soluções, emulsões, suspensões e qualquer outra forma adequada para uso. O composto objeto ativo é incluído na composição farmacêutica em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado mediante o processo ou condição da doença.

[00143] Em algumas modalidades para preparar composições sólidas, tais como tabletes, o ingrediente ativo principal é misturado com um carreador farmacêutico, por exemplo, ingredientes de formação de tabletes convencionais, tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto divulgado ou um sal farmacêuticamente aceitável não tóxico do mesmo. Ao se referir a essas composições de pré-formulação como homogêneas, entende-se que o ingrediente ativo é disperso de maneira uniforme por toda a composição

de modo que a composição seja prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, tais como tabletes, pílulas e cápsulas.

[00144] Em formas de dosagem sólidas para administração oral (cápsulas, tabletes, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares), a composição em questão é misturada com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou qualquer um dos seguintes: (1) cargas ou extensores, tais como amidos, celulose, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; (2) ligantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, hipromelose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, tais como glicerol; (4) agentes de desintegração, tais como crospovidona, croscarmellose sódica, glicolato de amido de sódio, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, determinados silicatos e carbonato de sódio; (5) agentes retardadores de solução, tais como parafina; (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umectantes, tais como, por exemplo, docusato sódico, álcool acetílico e monoestearato de glicerol; (8) absorventes, tais como caulim e argila bentonita; (9) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos; e (10) agentes corantes. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, em algumas modalidades, as composições compreendem agentes de tamponamento. Em algumas modalidades, as composições sólidas de um tipo similar são também empregadas como cargas em cápsulas de gelatina com carga mole e dura com o uso de tais excipientes como lactose ou açúcares do leite, assim como polietilenoglicóis de peso molecular alto e similares.

[00145] Em algumas modalidades, um tablete é produzido por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes

acessórios. Em algumas modalidades, os tabletes comprimidos são preparados com o uso de um ligante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrador (por exemplo, glicolato de amido de sódio ou carboximetil celulose sódica reticulada), ativo de superfície ou agente dispersante. Em algumas modalidades, os tabletes moldados são produzidos por moldagem em uma máquina adequada, uma mistura da composição em questão umedecida com um diluente líquido inerte. Em algumas modalidades, tabletes e outras formas de dosagem sólidas, tais como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, são pontuados ou preparados com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos.

[00146] As composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmacologicamente aceitáveis ou misturas dos mesmos e pós. As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Adicionalmente à composição em questão, em algumas modalidades, as formas de dosagem líquidas contêm diluentes inertes, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (opcionalmente, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeite, rícino e gergelim), glicerol, álcool tetra-hidrofurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, ciclodextrinas e misturas dos mesmos.

[00147] Em algumas modalidades, as suspensões, adicionalmente à composição em questão, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de



sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar, tragacanto e misturas dos mesmos.

[00148] Em algumas modalidades, as formulações para administração retal ou vaginal são apresentadas como supositórios, que são preparados misturando-se uma composição em questão com um ou mais excipientes ou carreadores não irritantes adequados que compreendem, por exemplo, manteiga de cacau, polietilenoglicol, uma cera de supositório ou um salicilato, e que são sólidos à temperatura ambiente, mas líquidos na temperatura corporal e, portanto, fundirão na cavidade corporal e liberarão o agente ativo.

[00149] As formas de dosagem para administração transdérmica de uma composição em questão incluem pós, aspersões, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes. Em algumas modalidades, o componente ativo é misturado sob condições estéreis com um carreador farmacologicamente aceitável e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes conforme exigido.

[00150] Em algumas modalidades, as pomadas, pastas, cremes e géis contêm, adicionalmente a uma composição em questão, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou misturas dos mesmos.

[00151] Em algumas modalidades, pós e aspersões contêm, adicionalmente a uma composição em questão, excipientes, tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida ou misturas dessas substâncias. Em algumas modalidades, as aspersões contêm adicionalmente propelentes costumeiros, tais como clorofluoro-hidrocarbonetos e hidrocarbonetos não substituídos voláteis, tais como butano e propano.

[00152] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento são formulados como colírios para administração oftálmica.

[00153] As composições e os compostos divulgados no presente documento são alternativamente administrados por aerossol. Isto é realizado preparando-se um aerossol aquoso, preparação lipossômica ou partículas sólidas contendo o composto. Em algumas modalidades, uma suspensão não aquosa (por exemplo, propelente de fluorocarboneto) é usada. Em algumas modalidades, nebulizadores sônicos são usados devido ao fato de que os mesmos minimizam a exposição do agente a cisalhamento, o que resulta na degradação dos compostos contidos nas composições em questão. Ordinariamente, um aerossol aquoso é produzido formulando-se uma solução ou suspensão aquosa de uma composição em questão juntamente com carreadores e estabilizantes farmacêuticamente aceitáveis convencionais. Os carreadores e estabilizantes variam com as exigências da composição em questão particular, mas incluem tipicamente tensoativos não iônicos (Tweens, Pluronic ou polietilenoglicol), proteínas inócuas como albumina sérica, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina e aminoácidos, tais como glicina, tampões, sais, açúcares ou álcoois de açúcar. Aerossóis são geralmente preparados a partir de soluções isotônicas.

[00154] As composições farmacêuticas adequadas para a administração parenteral compreendem uma composição em questão com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmacêuticamente aceitáveis ou pós estéreis que são reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis logo antes do uso, que, em algumas modalidades, contêm antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido ou agentes espessantes ou de suspensão.

[00155] Os exemplos de carreadores aquosos e não aquosos adequados que são empregados nas composições farmacêuticas incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol e similares) e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, tais como azeite de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila e ciclodextrinas. A fluidez adequada é mantida, por exemplo, com o uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido, no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

[00156] São também contempladas formulações farmacêuticas enterais incluindo um composto divulgado, um material entérico e um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitável do mesmo. Materiais entéricos referem-se a polímeros que são substancialmente insolúveis no ambiente ácido do estômago e que são predominantemente solúveis nos fluidos intestinais em pHs específicos. O intestino delgado é a parte do trato gastrointestinal (intestino) entre o estômago e o intestino grosso e inclui o duodeno, jejuno e íleo. O pH do duodeno é cerca de 5,5, o pH do jejuno é cerca de 6,5, e o pH do íleo distal é cerca de 7,5. Consequentemente, os materiais entéricos não são solúveis, por exemplo, até um pH de cerca de 5,0, de cerca de 5,2, de cerca de 5,4, de cerca de 5,6, de cerca de 5,8, de cerca de 6,0, de cerca de 6,2, de cerca de 6,4, de cerca de 6,6, de cerca de 6,8, de cerca de 7,0, de cerca de 7,2, de cerca de 7,4, de cerca de 7,6, de cerca de 7,8, de cerca de 8,0, de cerca de 8,2, de cerca de 8,4, de cerca de 8,6, de cerca de 8,8, de cerca de 9,0, de cerca de 9,2, de cerca de 9,4, de cerca de 9,6, de cerca de 9,8 ou de cerca de 10,0. Os materiais entéricos exemplificativos incluem ftalato acetato de celulose (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), acetato ftalato de polivinila (PVAP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS), acetato trimelitato de celulose, succinato de hidroxipropil metilcelulose, acetato succinato de celulose,

acetato hexa-hidroftalato de celulose, propionato ftalato de celulose, acetato maleato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato propionato de celulose, copolímero de ácido metilmetacrílico e metacrilato de metila, copolímero de acrilato de metila, metilmetacrilato e ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico e anidrido maleico (série Gantrez ES), copolímero de metiacrilato de etila-metilmetacrilato-etil acrilato de clorotrimetilamônio, resinas naturais, tais como zeína, goma-laca e copal colofônio, e diversos sistemas de dispersão entéricos comercialmente disponíveis (por exemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric e Aquatoric). A solubilidade de cada um dos materiais acima é conhecida ou é prontamente determinável *in vitro*.

[00157] A dose da composição compreendendo pelo menos um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) como descrito no presente documento difere, dependendo da condição do paciente (por exemplo, humano), isto é, estágio da doença, situação de saúde geral, idade e outros fatores.

[00158] As composições farmacêuticas são administradas de uma maneira apropriada à doença a ser tratada (ou prevenida). Uma dose apropriada e uma duração e frequência adequadas de administração serão determinadas por tais fatores conforme a condição do paciente, o tipo e a gravidade da doença do paciente, a forma particular do ingrediente ativo e o método de administração. Em geral, um regime de dose e tratamento apropriado fornece a composição (ou composições) em uma quantidade suficiente para fornecer benefício terapêutico e/ou profilático (por exemplo, um resultado clínico melhorado, tal como remissões completas ou parciais mais frequentes ou sobrevida global e/ou livre de doença mais longa ou uma diminuição na

gravidade dos sintomas. As doses ideais são geralmente determinadas usando modelos experimentais e/ou testes clínicos. Em algumas modalidades, a dose ideal depende da massa corporal, peso ou volume de sangue do paciente.

[00159] As doses orais estão tipicamente na faixa de cerca de 1,0 mg a cerca de 1000 mg, uma a quatro vezes ou mais por dia.

### Métodos

[00160] São revelados no presente documento métodos para modular a atividade de MAGL. Os métodos contemplados, por exemplo, compreendem expor a dita enzima a um composto descrito no presente documento. Em algumas modalidades, o composto utilizado por um ou mais dos métodos supracitados é um dos compostos genéricos, subgenéricos ou específicos descritos no presente documento, como um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV). Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) em que o composto é um inibidor de MAGL. Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) em que o composto é um inibidor de MAGL seletivo. A capacidade de os compostos descritos no presente documento modularem ou inibirem MAGL é avaliada pelos procedimentos conhecidos na técnica e/ou descritos no presente documento. Outro aspecto desta revelação fornece métodos para tratar uma doença associada à expressão ou atividade de MAGL em um paciente. Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) em que o composto é seletivo na inibição de MAGL em comparação à inibição de outras serina hidrolases. Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) em que o composto

é 10, 100 ou 1.000 vezes seletivo na inibição de MAGL em comparação à inibição de outras serina hidrolases.

[00161] Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor em um paciente que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrita no presente documento, ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente que necessita do mesmo para tratar a dita dor. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor neuropática em um paciente que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrita no presente documento, ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente que necessita do mesmo para tratar a dita dor neuropática. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor inflamatória em um paciente que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrita no presente documento, ou um solvato, hidrato, tautômero, N-óxido ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um paciente que necessita do mesmo para tratar a dita dor inflamatória.

[00162] São também contemplados no presente documento, em algumas modalidades, métodos para tratar e/ou prevenir em um paciente que precisam dos mesmos um distúrbio, tal como um ou mais dentre dor aguda ou crônica, dor devido a câncer ósseo, dor devido à artrite reumatoide, prurido, vômito ou náusea, síndrome de Down, doença de Parkinson, epilepsia, úlceras induzidas por NSAID, abstinência de opioides, abstinência de cannabis, abstinência de nicotina, lesão cerebral traumática, isquemia, isquemia renal,

cânceres (por exemplos, cânceres de tumor sólido, tais como mama, pulmão, cabeça e pescoço, ovariano, sarcoma, melanoma e/ou câncer da próstata); cânceres, tais como melanoma, tumores metastáticos, cânceres de rim e bexiga, cérebro, cânceres gastrointestinais (por exemplo, câncer de cólon), leucemia ou cânceres sanguíneos (por exemplo, cânceres mieloides, linfoides ou monocíticos), lesão hepática, lesão pulmonar, contusões de músculo esquelético, distúrbios inflamatórios e/ou distúrbios de ansiedade. Os métodos contemplados incluem administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto revelado.

[00163] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar, atenuar e/ou prevenir danos da isquemia, por exemplo, isquemia ou reperfusão hepática em um paciente que precisa do mesmo que compreende administrar um composto revelado. Métodos para tratar pacientes com afecções hepáticas resultando de estresse oxidativo e/ou dano inflamatório são contemplados no presente documento, por exemplo, são contemplados no presente documento métodos para tratar fibrose hepática, sobrecarga de ferro e/ou terapia com corticosteroides que resultam em dano hepático, em um paciente que precisa dos mesmos.

[00164] Em algumas modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar dor crônica, tal como dor inflamatória, dor visceral, dor nas costas, dor pós-operatória e dor relacionada à enxaqueca, osteoartrite ou artrite reumatoide.

[00165] Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos para melhorar a função cognitiva em um paciente que sofre de síndrome de Down ou doença de Alzheimer que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto revelado. Os pacientes exemplificativos que sofrem de síndrome de Down são pacientes pediátricos (por exemplo, um

paciente com idade de 0 a 11 anos, 0 a 18 anos, 0 a 6 anos ou, por exemplo, 12 a 18 anos), um paciente adulto (por exemplo, 18 anos ou mais) ou, por exemplo, um paciente mais velho, por exemplo, 18 a 40 anos, 20 a 50 anos). Em algumas modalidades, tais pacientes também sofrem de deficiência cognitiva adicional e/ou demência e/ou convulsões que, em algumas modalidades, são devido à produção de prostaglandinas e/ou amiloide beta. Por exemplo, tais pacientes também estão sofrendo de ou têm um ou mais dos seguintes sintomas associados a deficiência cognitiva de estágio inicial-intermediário ou final: perda de linguagem, deficiência de habilidades sociais, perda progressiva de atividades da vida diária e incluem comportamento psicótico. É fornecido no presente documento, por exemplo, um método para tratar um paciente que tem síndrome de Down ou doença de Alzheimer com deficiência cognitiva que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto revelado. Tais métodos revelados resultam na melhora cognitiva, por exemplo, medidos por IQ ou pela Bateria de Testes Cognitivos Arizona (por exemplo, medidos com uma bateria de testes cognitivos projetada para uso em indivíduos com síndrome de Down). Por exemplo, um paciente tratado com o uso de um método revelado tem pelo menos uma dentre: memória aumentada, memória melhorada ou fala melhorada. Em algumas modalidades, tais métodos revelados resultam em um paciente que tem uma qualidade de vida aumentada conforme medido por uma escala de comportamento adaptativo após a dita administração.

[00166] Em outras modalidades, um método para fornecer pelo menos parcialmente a um paciente com síndrome de Down um neuroprotetor (tal como um composto revelado), que resulta no início atrasado da neurodegeneração ou previne substancialmente a neurodegeneração, é fornecido. A administração a um paciente é iniciada antes do início da neurodegeneração e/ou início dos sintomas de neurodegeneração. São



contemplados no presente documento métodos para tratar e/ou atenuar declínio cognitivo, melhorar a duração e/ou qualidade do sono e/ou tratar PANDAS (distúrbios neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos associados a infecções por estreptococos) em um paciente que precisa dos mesmos que compreendem administrar um composto revelado.

[00167] Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar uma doença ou distúrbio em um paciente que precisa do mesmo que compreende administrar ao paciente que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a doença ou distúrbio é selecionado a partir do grupo que consiste em enxaqueca, distúrbio epiléptico/convulsivo, neuromielite óptica (NMO), síndrome de Tourette, transtorno de tique motor persistente, transtorno de tique vocal persistente e dor abdominal associada à síndrome do intestino irritável.. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar enxaqueca em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar distúrbio de epilepsia/convulsão inflamatória em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma outra modalidade, é fornecido um método para tratar neuromielite óptica (NMO) em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar síndrome de Tourette em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar transtorno de tique motor persistente em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar transtorno de tique vocal persistente em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor abdominal associada à síndrome do intestino irritável em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor associada à doença do intestino irritável em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib),

(Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor associada à doença de Crohn em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00168] Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor devido ao câncer, dor causada por neuropatia periférica, dor central, fibromialgia, enxaqueca, crises dolorosas vaso-oclusivas na doença falciforme, dor no peito funcional, artrite reumatoide, osteoartrite, dispepsia funcional ou espasticidade, dor, perturbação do sono ou disfunção da bexiga associada à esclerose múltipla em um paciente que precisa do mesmo que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor devido ao câncer em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor causada por neuropatia periférica em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar

dor central em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar fibromialgia em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar enxaqueca em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar crises dolorosas vaso-oclusivas na doença falciforme em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar espasticidade, dor, perturbação do sono ou disfunção da bexiga associada à esclerose múltipla em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dor no peito funcional em um paciente que necessita do mesmo, que

compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar artrite reumatoide em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar osteoartrite em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dispepsia funcional em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00169] Em uma outra modalidade, é fornecido um método para reduzir a pressão óptica intraocular (IOP) em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar glaucoma em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz

de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00170] Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar dermatite atópica em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00171] Em outra modalidade, é fornecido um método para tratar prurido em um paciente que necessita do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00172] Em algumas modalidades, é revelado no presente documento um método para potencializar sinergicamente a atividade de um analgésico opioide em um paciente sendo tratado com um analgésico opioide que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, é revelado no presente documento um método para reduzir os efeitos colaterais agudos associados a um analgésico opioide em um paciente sendo tratado com um analgésico opioide que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV) descrito no presente documento, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00173] Em certas modalidades, um composto revelado utilizado por um ou mais dos métodos supracitados é um dos compostos genéricos, subgenéricos ou específicos descritos no presente documento, como um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), ou (IV).

[00174] Os compostos divulgados são administrados a pacientes (animais e seres humanos) que precisam de tal tratamento em dosagens que fornecerão eficácia farmacêutica ideal. Será entendido que a dose exigida para o uso em qualquer aplicação particular variará de paciente para paciente, não apenas com o composto ou composição particular selecionada, mas também com a via de administração, a natureza da afecção que é tratada, a idade e a condição do paciente, medicação concomitante ou dietas especiais sendo, então, seguidas pelo paciente e outros fatores, com a dosagem apropriada estando, ultimamente, à discrição do médico responsável. Para tratar as afecções e doenças clínicas notadas acima, um composto contemplado revelado no presente documento é administrado por via oral, subcutânea, tópica, parenteral, por aspersão de inalação ou por via retal em formulações de unidade de dosagem contendo carreadores, adjuvantes e veículos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos convencionais. A administração parenteral inclui injeções subcutâneas, injeções intravenosas ou intramusculares ou técnicas de infusão.

[00175] São também contempladas no presente documento terapias de combinação, por exemplo, coadministrar um composto revelado e um agente ativo adicional, como parte de um regime de tratamento específico destinado a fornecer o efeito benéfico da coatuação desses agentes terapêuticos. O efeito benéfico da combinação inclui, porém sem limitação, a coatuação farmacocinética ou farmacodinâmica resultante da combinação de agentes terapêuticos. A administração desses agentes terapêuticos em combinação é tipicamente executada ao longo de um período de tempo definido (usualmente

semanas, meses ou anos dependendo da combinação selecionada). A terapia de combinação destina-se a abranger a administração de múltiplos agentes terapêuticos de uma maneira sequencial, isto é, em que cada agente terapêutico é administrado em um tempo diferente, assim como a administração desses agentes terapêuticos, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, de uma maneira substancialmente simultânea.

[00176] A administração substancialmente simultânea é realizada, por exemplo, administrando-se ao sujeito uma única formulação ou composição (por exemplo, um tablete ou cápsula que tem uma razão fixa de cada agente terapêutico ou em múltiplas formulações únicas (por exemplo, cápsulas) para cada um dos agentes terapêuticos. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico é efetuada por qualquer via apropriada incluindo, porém sem limitação, vias orais, vias intravenosas, vias intramusculares e absorção direta através de tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos são administrados pela mesma via ou por vias diferentes. Por exemplo, um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada é administrado por injeção intravenosa ao mesmo tempo que os outros agentes terapêuticos da combinação são administrados por via oral. Alternativamente, por exemplo, todos os agentes terapêuticos são administrados por via oral ou todos os agentes terapêuticos são administrados por injeção intravenosa.

[00177] A terapia de combinação também abrange a administração dos agentes terapêuticos conforme descrito acima em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos e terapias sem fármaco. Quando a terapia de combinação compreende, ainda, um tratamento sem fármaco, o tratamento sem fármaco é conduzido em qualquer tempo adequado contanto que um efeito benéfico da coatuação da combinação dos agentes terapêuticos e



tratamento sem fármaco seja alcançada. Por exemplo, em casos apropriados, o efeito benéfico é ainda alcançado quando o tratamento sem fármaco é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez por dias ou até mesmo semanas.

[00178] Os componentes da combinação são administrados a um paciente simultânea ou sequencialmente. Será entendido que os componentes estão presentes no mesmo carreador farmacologicamente aceitável e, portanto, são administrados simultaneamente. Alternativamente, os ingredientes ativos estão presentes em carreadores farmacêuticos separados, tais como formas de dosagem oral convencionais, que são administrados simultânea ou sequencialmente.

[00179] Em algumas modalidades, para o tratamento de dor contemplado, um composto revelado é coadministrado com outro produto terapêutico para dor, tal como um opioide, um modulador de receptor canabinoide (CB-1 ou CB-2), um inibidor de COX-2, acetaminofeno e/ou um agente anti-inflamatório não esteroide. Os produtos terapêuticos adicionais, por exemplo, para o tratamento de dor que são coadministrados incluem morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanila, tramadol e levorfanol.

[00180] Outros produtos terapêuticos contemplados para coadministração incluem aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolac, cetorolac, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant e/ou etoricoxib.

[00181] Os exemplos a seguir são fornecidos apenas como ilustrativos das várias modalidades e não devem ser interpretados como limitantes da invenção de modo algum.

### EXEMPLOS

#### Lista de abreviaturas

[00182] Conforme usado acima e por toda a descrição da invenção, as abreviações a seguir, a não ser que indicado de outro modo, devem ser entendidas como tendo os seguintes significados:

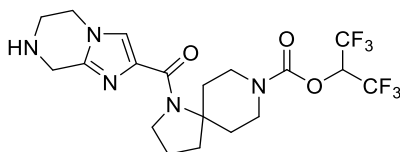
|             |                                                                                                |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACN ou MeCN | acetonitrila                                                                                   |
| Bn          | benzila                                                                                        |
| BOC ou Boc  | carbamato de <i>terc</i> -butila                                                               |
| CDI         | 1,1'-carbonildi-imidazol                                                                       |
| Cy          | ciclo-hexila                                                                                   |
| DCE         | dicloroetano (ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl)                                            |
| DCM         | diclorometano (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )                                               |
| DMAP        | 4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina                                                          |
| DMF         | dimetilformamida                                                                               |
| DMA         | <i>N,N</i> -dimetilacetamida                                                                   |
| DMSO        | dimetilsulfóxido                                                                               |
| equiv.      | equivalente(s)                                                                                 |
| Et          | etila                                                                                          |
| EtOH        | etanol                                                                                         |
| EtOAc       | acetato de etila                                                                               |
| HATO        | hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio |
| HPLC        | cromatografia líquida de alto desempenho                                                       |
| LAH         | hidreto de lítio e alumínio                                                                    |

|      |                              |           |         |
|------|------------------------------|-----------|---------|
| Me   | metila                       |           |         |
| MeOH | metanol                      |           |         |
| MS   | espectroscopia de massa      |           |         |
| NMM  | <i>N</i> -metilmorfolina     |           |         |
| RMN  | ressonância                  | magnética | nuclear |
| PMB  | <i>para</i> -metoxibenzila   |           |         |
| TEA  | triethylamina                |           |         |
| TFA  | ácido trifluoroacético       |           |         |
| THF  | tetra-hidrofurano            |           |         |
| TLC  | cromatografia de camada fina |           |         |

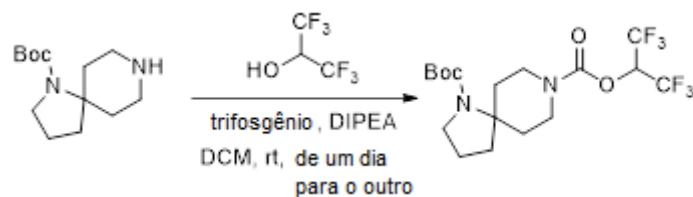
### I. Síntese Química

[00183] A não ser que notado de outro modo, os reagentes e solventes foram usados como recebidos dos fornecedores comerciais. Solventes anidros e copos secos em forno foram usados para transformações sintéticas sensíveis à umidade e/ou oxigênio. Os rendimentos não foram otimizados. Os tempos de reação são aproximações e não foram otimizados. Cromatografia em coluna e cromatografia de camada fina (TLC) foram realizadas em gel de sílica a não ser que notado de outro modo. Os espectros são dados em partes por milhão ( $\delta$ ) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) são relatadas em Hertz. Para os espectros de próton, o pico de solvente foi usado como o pico de referência.

Exemplo 1: 1-(5,6,7,8-Tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

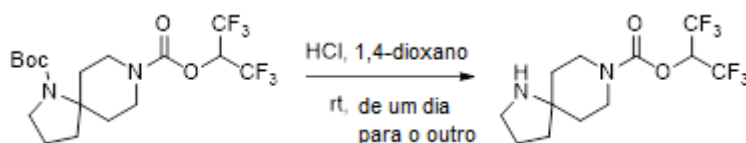


Etapa 1: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)



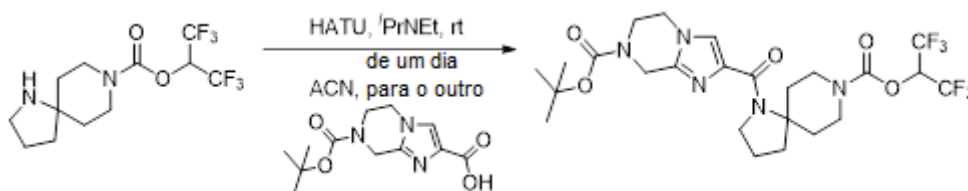
[00184] Um frasco foi carregado com 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equivalente), DCM (20 ml) e trifosgênio (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equivalente). N,N-di-isopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equivalentes) foi adicionada por gotejamento a 0 °C, e a solução foi agitada por 3 h à temperatura ambiente antes da adição de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1-carboxilato de *tert*-butila (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 10 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1,58 g (46% de rendimento) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 435  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00185] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equivalente), 1,4-dioxano (15 ml) e ácido clorídrico concentrado (5 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1,15 g (bruto) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 335  $[M+H]^+$ .

Etapa 3: Síntese de 1-(7-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



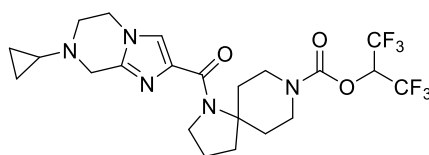
[00186] Um frasco de cintilação de vidro de 40 ml foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (500 mg, 1,50 mmol, 1,00 equivalente) e ACN (7,5 ml). À solução resultante, foram, então, adicionados ácido 7-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxílico (440 mg, 1,65 mmol, 1,10 equivalente), HATU (597 mg, 1,57 mmol, 1,05 equivalente) e N,N-di-isopropiletilamina (483 mg, 3,74 mmol, 2,50 equivalentes). O frasco foi fechado com uma tampa de septo rosqueada e agitado à temperatura do meio ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada a vácuo até metade do volume original, então, purificada com o uso de cromatografia em gel de sílica, fornecendo 1-(7-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco (804 mg, 92%). LCMS (ESI, *m/z*): 584 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntese de 1-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

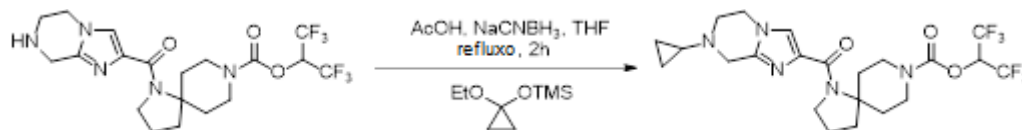


[00187] Um frasco de cintilação de 8 ml foi carregado com 1-(7-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (400 mg, 0,6900mmol, 1,00 equivalente), DCM (2,25 ml) e TFA (0,75 ml, 9,79 mmol, 14,29 equivalentes). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h, diluída com DCM (30 ml) e bruscamente arrefecida com NaOH 1 N (15 ml). Os produtos orgânicos foram separados, lavados com hidróxido de sódio (2 x 15 ml de NaOH 1 N), secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrados através de celite. O filtrado foi concentrado para fornecer 1-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco (280 mg, 84%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,38 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 4H), 4,06 – 3,98 (m, 4H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 2,92 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 2,05 – 1,82 (m, 4H), 1,49 – 1,39 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 484 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 2: 1-(7-Ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



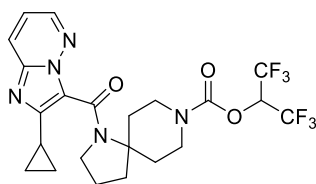
Etapa 1: Síntese de 1-(7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



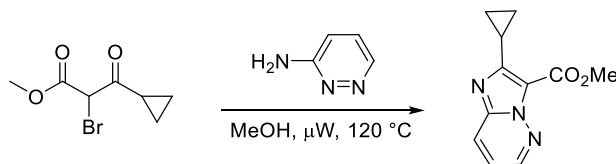
[00188] A uma solução de 1-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropan-2-ila (Exemplo 1, 75,0 mg, 0,16 mmol, 1,00 equivalente) em THF (0,60 ml), foram adicionados AcOH (88,1 mg, 1,55 mmol, 10,00 equivalentes), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (94,7 mg, 0,54 mmol, 3,50 equivalentes) e cianoboroidreto de sódio (29,2 mg, 0,47 mmol, 3,00 equivalentes) em sequência. A reação foi agitada em refluxo por 2 h e deixada resfriar até a temperatura ambiente. Após a diluição com NaOH 1 N (5 ml), a solução resultante foi extraída com DCM (2 x 10 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa e liofilizado para fornecer 1-(7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (33,6 mg, 41%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,37 (s, 1H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 2H), 4,09 – 4,03 (m, 2H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,23 – 3,11 (m, 2H), 3,09 – 2,93 (m, 4H), 2,05 – 1,80 (m, 5H), 1,50 – 1,39 (m, 2H), 0,62 – 0,47 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 524 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 3: 1-(2-Ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



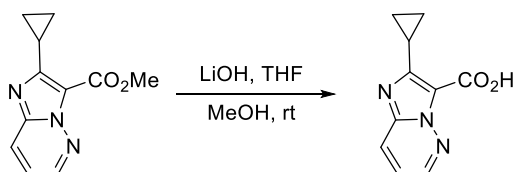
Etapa 1: Síntese de 2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxilato de metila



[00189] A um frasco para micro-ondas de 20 ml, foram adicionados 2-bromo-3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de metila (1,29 g, 5,26 mmol, 1,00 equivalente), piridazin-3-amina (500,0 mg, 5,26 mmol, 1,00 equivalente) e

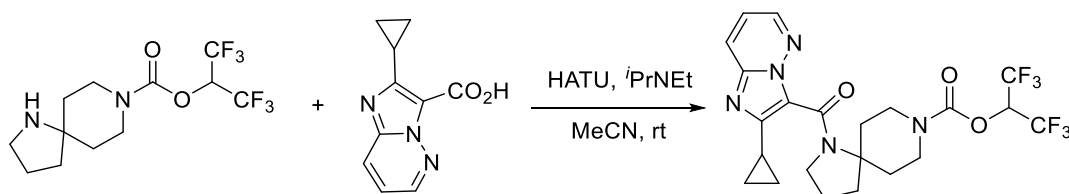
metanol (10 ml). O frasco foi vedado com uma tampa de septo e aquecido em micro-ondas até 120 °C por 20 min. Após o resfriamento, os produtos voláteis foram removidos em um evaporador giratório e purificados por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de metila (187 mg, 16%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 218  $[M+H]^+$ .

**Etapla 2: Síntese de ácido 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico**



[00190] A um frasco de cintilação de 8 ml, foram adicionados 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de metila (187,0 mg, 0,86 mmol, 1,00 equivalente), THF (3,5 ml) e metanol (2,0 ml), seguido por LiOH (2,0 ml, 10 mmol, 11,63 equivalentes). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h, então, acidificada até pH 4 a 5 com o uso de HCl 2 N. A mistura foi diluída com DCM (20 ml), extraída com DCM (3 x 20 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada através de celite e concentrada para fornecer o ácido 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (55 mg, 31%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 203  $[M+H]^+$ .

**Etapla 3: Síntese de 1-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila**

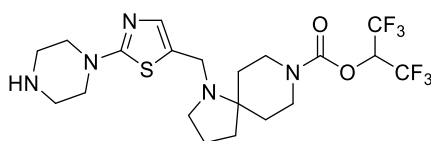


[00191] Um frasco de cintilação de 4 ml foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (78 mg, 0,23 mmol, 1,00 equivalente) e DMF (1 ml), seguido por HATU (111 mg, 0,29

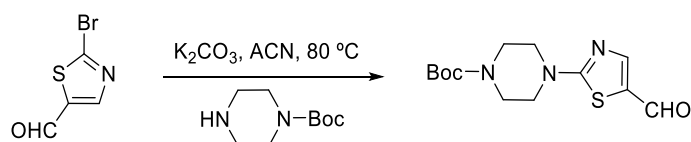


mmol, 1,25 equivalente), ácido 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (55 mg, 0,27 mmol, 1,16 equivalente) e N,N-di-isopropiletilamina (75 mg, 0,58 mmol, 2,50 equivalentes). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 h antes da diluição com DMF (2 ml). A mistura bruta foi purificada por HPLC de fase reversa e liofilizada para proporcionar 1-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (70 mg, 57%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  8,35 – 8,29 (m, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 5,83 – 5,70 (m, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 2H), 3,60 – 3,44 (m, 2H), 3,33 – 3,18 (m, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 2H), 2,21 – 2,02 (m, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,25 – 0,97 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 4: 1-((2-(Piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



Etapa 1: Síntese de 4-(5-formiltiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila

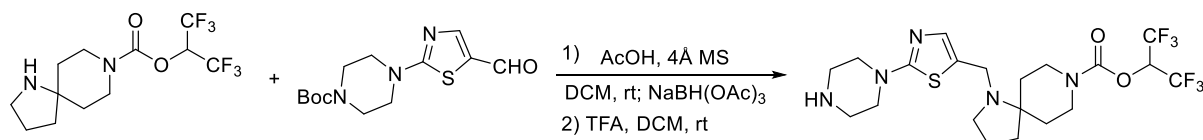


[00192] Um frasco foi carregado com 2-bromo-5-formiltiazol (150 mg, 0,78 mmol, 1,00 equivalente), ACN (40 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (269 mg, 1,95 mmol, 2,50 equivalentes) e piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila

(174 mg, 0,94 mmol, 1,20 equivalente). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 16 h. A solução resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, e ACN foi removido a vácuo. A mistura bruta foi dissolvida em EtOAc (20 ml) e diluída com salmoura (10 ml de NaCl aquoso saturado). A solução foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada através de celite e concentrada

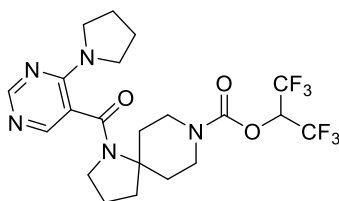
a 4-(5-formiltiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (83 mg, 36% bruto)  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  9,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,82 – 3,42 (m, 8H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 2: Síntese de 1-((2-(piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

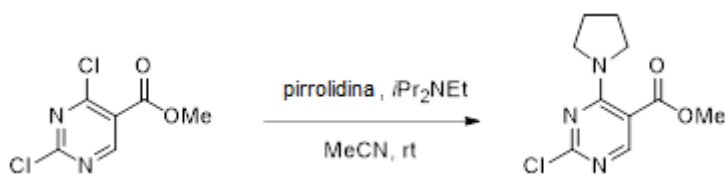


[00193] Um frasco de cintilação de 4 ml foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (75,0 mg, 0,22 mmol), 4-(5-formiltiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila (83,4 mg, 0,28 mmol, 1,27 equivalente), DCM (1 ml) e peneiras moleculares 4Å. Ácido acético (19,2 ul, 0,34 mmol, 1,55 equivalente) foi adicionado, e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h, antes da adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (59,4 mg, 0,28 mmol, 1,27 equivalente). A mistura de reação foi agitada por 16 h antes da diluição com mais DCM (20 ml) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 ml). Os produtos orgânicos foram extraídos (2 x 10 ml DCM), secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer um sólido amarelo claro. Esse material foi dissolvido em DCM (1 ml) ao qual TFA (0,20 ml, 2,61 mmol, 11,64 equivalentes) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação foi purificada por HPLC de fase reversa para proporcionar 1-((2-(piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (9,1 mg, 8%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  6,94 (s, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 4H), 3,07 – 2,87 (m, 5H), 2,80 – 2,70 (m, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 2H), 1,86 – 1,58 (m, 6H), 1,52 – 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 516 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 5: 1-(4-(Pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

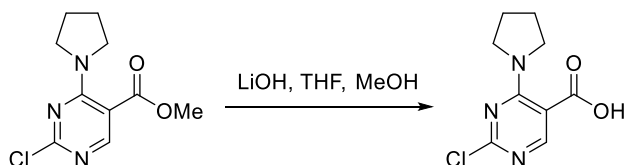


Etapa 1: Síntese de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metila



[00194] A um frasco de 16 ml, foram adicionados 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de metila (2,00 g, 9,66 mmol, 1,00 equivalente), ACN (30 ml), N,N-di-isopropiletilamina (2,50 g, 19,32 mmol, 3,37 equivalentes) e pirrolidina (0,69 g, 9,66 mmol, 1,00 equivalente). A solução foi agitada por 4,5 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica para fornecer 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metila (1,60 g, 69%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 242  $[M+H]^+$ .

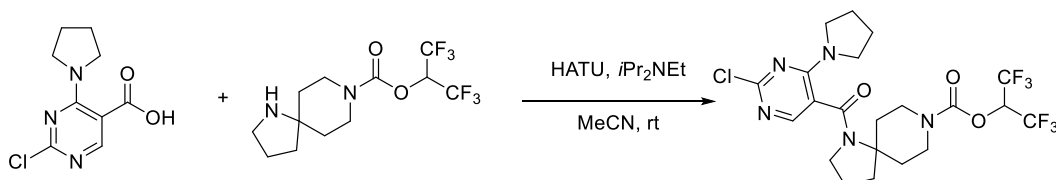
Etapa 2: Síntese de ácido 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxílico



[00195] A um frasco de cintilação de 40 ml, foram adicionados 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metila (1,00 g, 4,14 mmol, 1,00 equivalente), THF (20,0 ml) e MeOH (4,0 ml), seguido por LiOH (5 N, 4,0 ml, 20,00 mmol, 4,83 equivalentes). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 min e acidificada até pH 4 a 5 com o uso de HCl 2 N. A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 30 ml). Os produtos orgânicos combinados

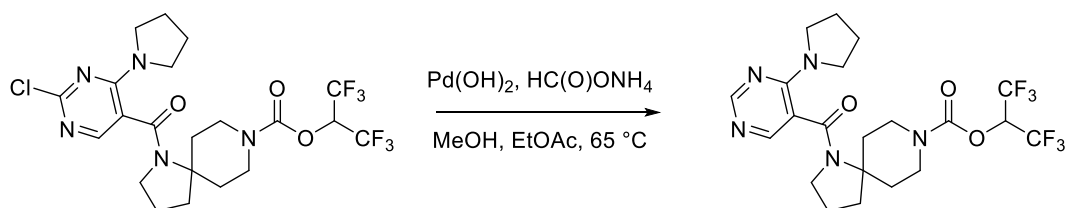
foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados através de celite e concentrados sob pressão reduzida para fornecer ácido 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxílico (630 mg, bruto). LCMS (ESI, *m/z*): 228 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de 1-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



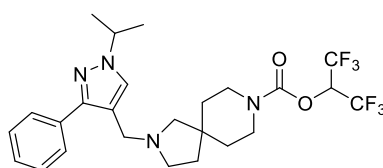
[00196] A um frasco de cintilação de 8 ml, foram adicionados 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (295 mg, 0,88 mmol, 1,00 equivalente), ácido 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxílico (221 mg, 0,97 mmol, 1,10 equivalente), HATU (352 mg, 0,93 mmol, 1,05 equivalente) e ACN (3,5 ml). A solução foi agitada brevemente antes do resfriamento até 0 °C. N,N-di-isopropiletilamina (285,2 mg, 2,21 mmol, 2,50 equivalentes) foi adicionada, e a reação foi agitada a 0 a 5 °C por 1 h, seguido por 26,5 h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com DCM (20 ml) e água (10 ml), extraída com DCM (3 x 20 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (348 mg, 73%). LCMS (ESI, *m/z*): 544 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntese de 1-(4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

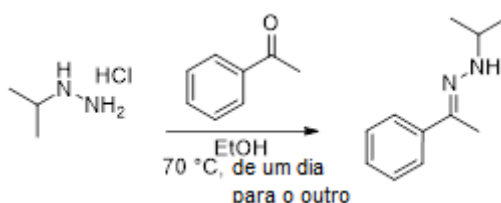


[00197] Um frasco de cintilação de 4 ml foi carregado com 1-(2-cloro-4-pirrolidin-1-il-pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de [2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etila] (75,0 mg, 0,14 mmol, 1,00 equivalente), hidróxido de paládio (36,0 mg, 0,05 mmol, 0,35 equivalente), formato de amônio (70 mg, 1,11mmol, 7,93 equivalentes), metanol (0,50 ml) e acetato de etila (1,00 ml). O frasco foi fechado com uma tampa de septo fixada com uma saída de agulha para a atmosfera, então, o frasco foi colocado em um bloco de aquecimento a 65 °C por 2 h. A mistura de reação foi, então, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado, purificado por HPLC de fase reversa preparatória e liofilizado para fornecer o composto título (27,8 mg, 40% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,55 – 8,52 (m, 1H), 6,55 – 6,48 (m, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,71 – 3,56 (m, 4H), 3,42 – 3,28 (m, 2H), 3,18 – 2,90 (m, 4H), 2,11 – 2,92 (m, 6H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 6: 2-((1-Isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



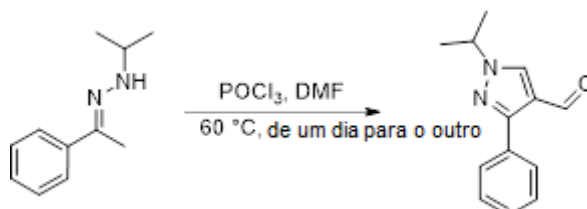
Etapa 1: Síntese de (*E*)-1-isopropil-2-(1-feniletilideno)hidrazina



[00198] Um frasco de fundo redondo de 250 ml foi carregado com 1-feniletan-1-ona (5,94 g, 49,5 mmol, 1,00 equivalente), cloridrato de propan-2-il-hidrazina (10,9 g, 99,0 mmol, 2,00 equivalentes) e etanol (80 ml). A solução

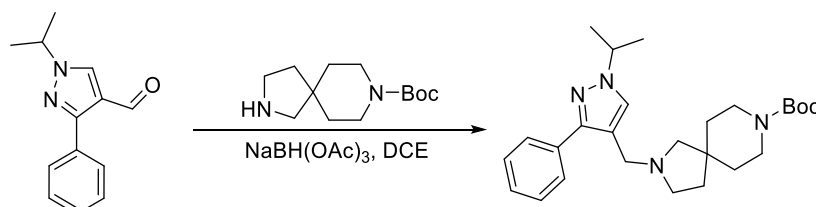
resultante foi agitada de um dia para o outro a 70 °C e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 16,0 g (brutos) de (*E*)-1-isopropil-2-(1-feniletilideno)hidrazina. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 177  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldeído



[00199] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com (*E*)-1-(1-feniletilideno)-2-(propan-2-il)hidrazina (1,00 g, 5,68 mmol, 1,00 equivalente) e N,N-dimetilformamida (20 ml). Tricloreto de fosforila (6,91 g, 45,4 mmol, 8,00 equivalentes) foi adicionado a 0 °C. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 60 °C e bruscamente arrefecida com água (150 ml). A solução resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 200 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 150 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 370 mg (30% de rendimento) de 1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldeído. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 215  $[M+H]^+$ .

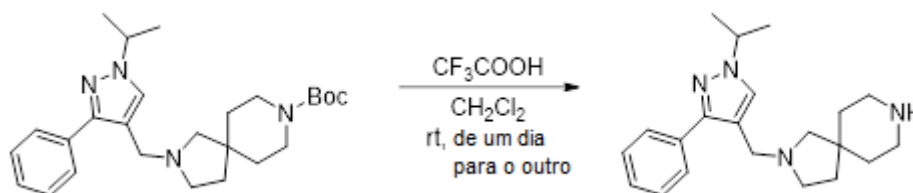
Etapa 3: Síntese de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila



[00200] Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com 1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldeído (300 mg, 1,40 mmol, 1,00 equivalente), 1,2-dicloroetano (10 ml) e 2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato

de *terc*-butila (336 mg, 1,40 mmol, 1,00 equivalente). A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente antes da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (890 mg, 4,20 mmol, 3,00 equivalentes). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (30 ml). A solução resultante foi extraída com diclorometano (2 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 760 mg (93% de rendimento) de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 439  $[M+H]^+$ .

Etapa 4: Síntese de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano



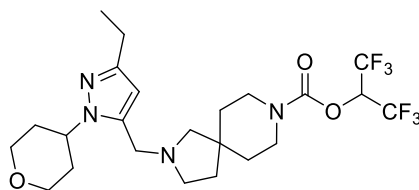
[00201] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila (760 mg, 1,74 mmol, 1,00 equivalente), diclorometano (15 ml) e ácido trifluoroacético (3 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 900 mg (brutos) de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 339  $[M+H]^+$ .

Etapa 5: Síntese de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

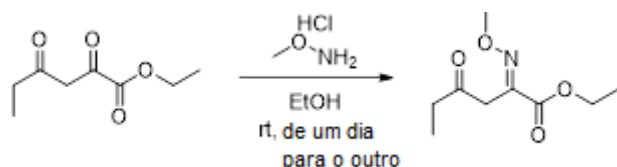


[00202] Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com trifosgênio (181 mg, 0,610 mmol, 0,70 equivalente), diclorometano (15 ml) e 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (292 mg, 1,74 mmol, 2,00 equivalentes). N,N-di-isopropiletilamina (337 mg, 2,61 mmol, 3,00 equivalentes) foi adicionada a 0 °C. A mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes da adição de 2-(((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano (294 mg, 0,870 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (30 ml). A solução resultante foi extraída com diclorometano (2 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (300 mg) foi purificado por HPLC de fase reversa para render 71,4 mg (15% de rendimento) de 2-(((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,39 – 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 6H), 2,62 (l, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,66 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 10H). LCMS (ESI, *m/z*): 533 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 7: 2-(((3-Etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



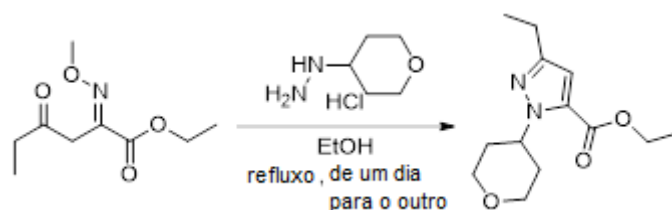
**Etapa 1: Síntese de (*E*)-2-(metoxi-imino)-4-oxo-hexanoato de etila**





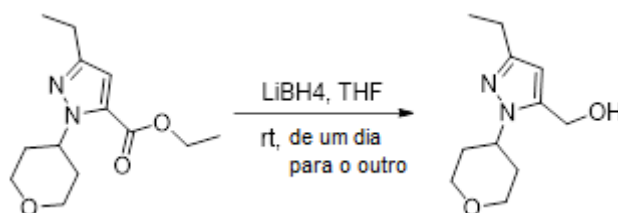
[00203] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 2,4-dioxo-hexanoato de etila (3,00 g, 17,4 mmol, 1,00 equivalente) em etanol (30 ml) e cloridrato de O-metil-hidroxilamina (1,59 g, 19,0 mmol, 1,10 equivalente) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para render 3,40 g (97% de rendimento bruto) de (*E*)-2-(metoxi-imino)-4-oxo-hexanoato de etila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 202  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila



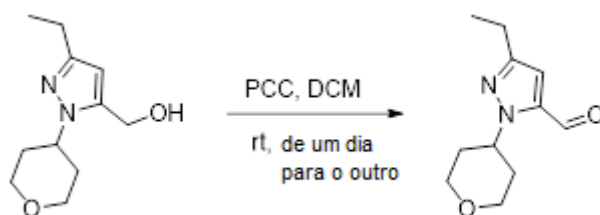
[00204] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com (*E*)-2-(metoxi-imino)-4-oxo-hexanoato de etila (3,40 g, 16,9 mmol, 1,00 equivalente) em etanol (40 ml) e cloridrato de oxan-4-il-hidrazina (3,10 g, 20,3 mmol, 1,20 equivalente) sob nitrogênio. A solução resultante foi aquecida até refluxo de um dia para o outro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para render 4,00 g (94% de rendimento) de 3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 253  $[M+H]^+$ .

Etapa 3: Síntese de (3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol



[00205] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (4,00 g, 15,8 mmol, 1,00 equivalente) em tetra-hidrofurano (40 ml) e boroidreto de lítio (1,70 g, 77,3 mmol, 5,00 equivalentes) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (30 ml). A solução resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 3,00 g (90% de rendimento) de (3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 211  $[M+H]^+$ .

Etapa 4: Síntese de 3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carbaldeído



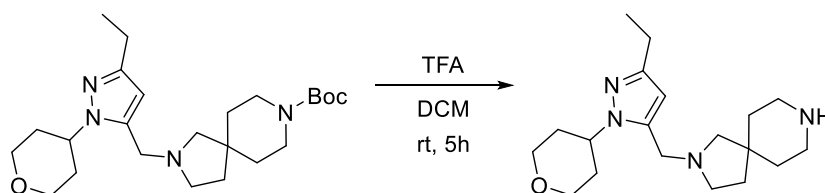
[00206] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com (3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol (3,00 g, 14,3 mmol, 1,00 equivalente) em diclorometano (30 ml) e clorocromato de piridínio (6,20 g, 28,8 mmol, 2,00 equivalentes). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (30 ml). A solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para render 3,00 g (100% de rendimento) de 3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carbaldeído. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 209  $[M+H]^+$ .

Etapa 5: Síntese de 2-((3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila



[00207] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carbaldeído (208 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente) em DCE (10 ml), 2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila (360 mg, 1,50 mmol, 1,50 equivalente) e trietilamina (202 mg, 2,00 mmol, 2,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (636 mg, 3,00 mmol, 3,00 equivalentes). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 10 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para render 400 mg (93% de rendimento) de 2-((3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 433  $[M+H]^+$ .

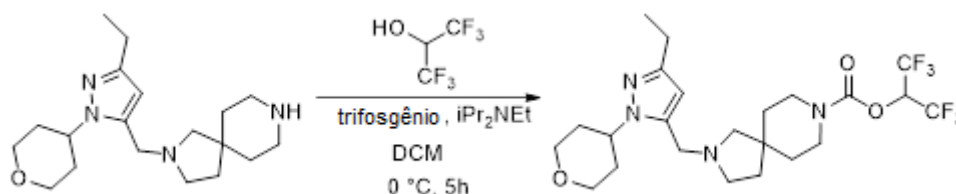
Etapa 6: Síntese de 2-((3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano



[00208] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 2-((3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-

diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila (400 mg, 0,920 mmol, 1,00 equivalente) em diclorometano (10 ml) e ácido trifluoroacético (2,5 ml). A solução resultante foi agitada por 5 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 300 mg (brutos) de 2-((3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 333  $[M+H]^+$ .

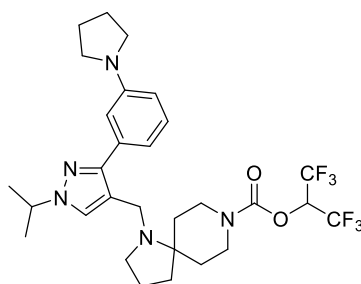
Etapa 7: Síntese de 2-((3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



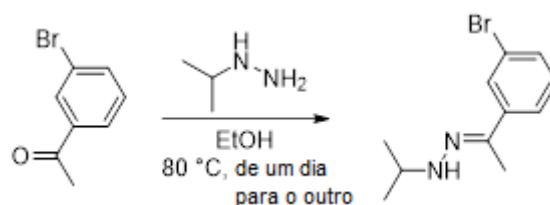
[00209] Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com trifosgênio (94,0 mg, 0,320 mmol, 0,35 equivalente) em diclorometano (5 ml) e 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (228 mg, 1,36 mmol, 1,50 equivalente) sob nitrogênio. N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (350 mg, 2,71 mmol, 3,00 equivalentes) foi adicionada por gotejamento a 0 °C, após o qual, a mistura agitada por 2 h a 0 °C antes da adição por gotejamento de uma solução de 2-[[3-etil-1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]metil]-2,8-diazaspiro[4.5]decano (300 mg, 0,900 mmol, 1,00 equivalente) em diclorometano (5 ml). A mistura de reação foi agitada por 3 h a 0 °C e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (360 mg) foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 123,5 mg (26% de rendimento) de 2-((3-etil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$

RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  5,89 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,34 - 4,45 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 2H), 3,37 - 3,60 (m, 8H), 2,55 - 2,66 (m, 4H), 2,26 - 2,39 (m, 4H), 1,75 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,69 (m, 6H), 1,19 - 1,24 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 527 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 8: 1-((1-Isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

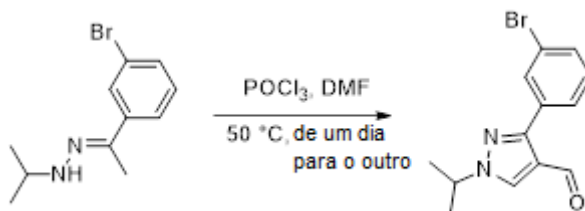


Etapa 1: Síntese de (*E*)-1-(1-(3-bromofenil)etilideno)-2-isopropil-hidrazina



[00210] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 1-(3-bromofenil)etan-1-ona (2,00 g, 10,1 mmol, 1,00 equivalente), propan-2-il-hidrazina (0,747 g, 10,1 mmol, 1,00 equivalente) e etanol (20 ml) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 80 °C e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 3,00 g (brutos) de (*E*)-1-(1-(3-bromofenil)etilideno)-2-isopropil-hidrazina. LCMS (ESI, *m/z*): 255 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldeído



[00211] Um frasco de fundo redondo de 250 ml foi carregado com N,N-dimetilformamida (100 ml) sob nitrogênio. Tricloreto de fosforila (18,0 g,

118 mmol, 10,0 equivalentes) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente antes da adição de (E)-1-(1-(3-bromofenil)etilideno)-2-isopropil-hidrazina (3,00 g, 11,8 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 50 °C e bruscamente arrefecida com água (30 ml). O valor de pH da solução foi ajustado a 8 com NaHCO<sub>3</sub> saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1 x 50 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 2,13 g (62% de rendimento) de 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldeído. LCMS (ESI, m/z): 293 [M+H]<sup>+</sup>.

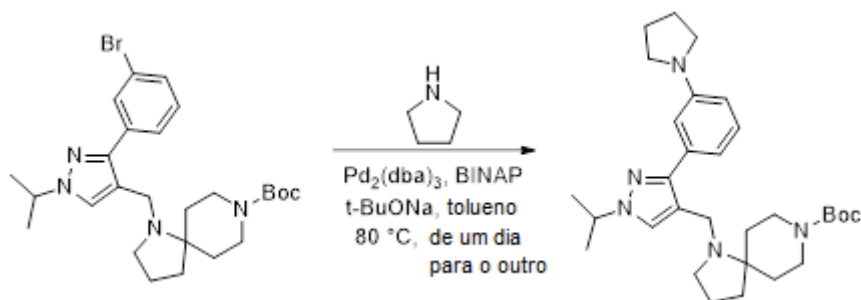
Etapa 3: Síntese de 1-((3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butila



[00212] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butila (500 mg, 2,08 mmol, 1,00 equivalente), 1,2-dicloroetano (10 ml), trietilamina (630 mg, 6,23 mmol, 3,00 equivalentes) e 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldeído (609 mg, 2,08 mmol, 1,00 equivalente). A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente antes da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (1,32 g, 6,24 mmol, 3,00 equivalentes). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1 x 30 ml), secas com sulfato de sódio

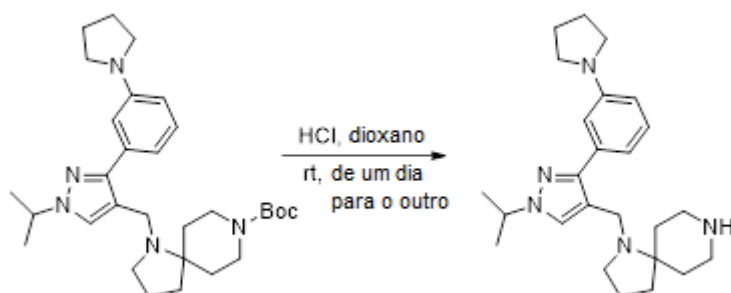
anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 520 mg (48% de rendimento) de 1-((3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila como um óleo amarelo claro. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 517  $[M+H]^+$ .

Etapas 4: Síntese de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila



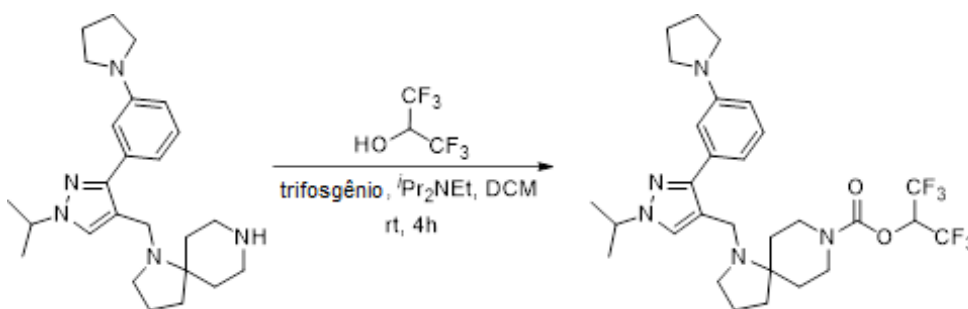
[00213] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 1-((3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila (1,08 g, 2,09 mmol, 1,00 equivalente), pirrolidina (223 mg, 3,14 mmol, 1,50 equivalente), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (96,2 mg, 0,105 mmol, 0,05 equivalente), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (195 mg, 0,314 mmol, 0,15 equivalente), *terc*-butóxido de sódio (301 mg, 3,14 mmol, 1,50 equivalente) e tolueno (20 ml) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 80 °C e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1 x 30 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 578 mg (55% de rendimento) de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 508  $[M+H]^+$ .

Etapa 5: Síntese de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano



[00214] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila (578 mg, 1,14 mmol, 1,00 equivalente), 1,4-dioxano (15 ml) e ácido clorídrico aquoso concentrado (3 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 461 mg (brutos) de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 408  $[M+H]^+$ .

Etapa 6: Síntese de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

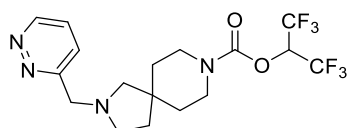


[00215] Um frasco de fundo redondo de 40 ml foi carregado com trifosgênio (77,0 mg, 0,259 mmol, 0,70 equivalente) e diclorometano (10 ml). 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol (124 mg, 0,740 mmol, 2,00 equivalentes) e N,N-di-isopropiletilamina (239 mg, 1,85 mmol, 5,15 equivalentes) foram

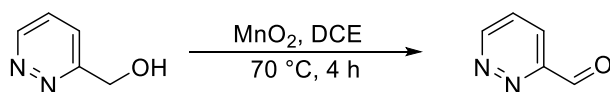


adicionados a 0 °C. A mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes da adição de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano (150 mg, 0,370 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto (530 mg) foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 26,0 mg (12% de rendimento) de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,21 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 - 6,60 (m, 1H), 6,07 - 6,16 (m, 1H), 4,47 - 4,85 (m, 1H), 4,08 - 4,12 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,29 - 3,33 (m, 4H), 2,98 - 3,06 (m, 2H), 2,71 - 2,76 (m, 2H), 2,01 - 2,06 (m, 4H), 1,66 - 1,87 (m, 6H), 1,52 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H), 1,40-1,44 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 602  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 9: 2-(Piridazin-3-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



#### Etapa 1: Síntese de piridazina-3-carbaldeído



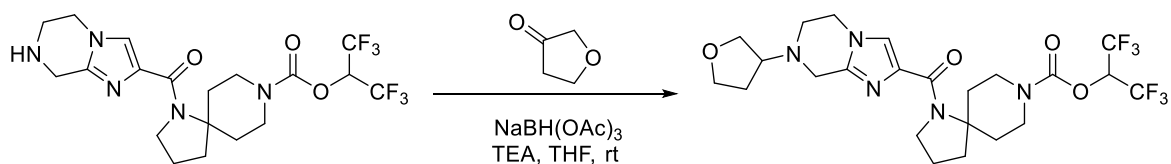
[00216] Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com piridazin-3-ilmetanol (220 mg, 2,00 mmol, 1,00 equivalente), DCE (10 ml) e dióxido de manganês (870 mg, 10,0 mmol, 5,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada por 4 h a 70 °C, e os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 250 mg (brutos) de piridazina-3-carbaldeído. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 109  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 2-(piridazin-3-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



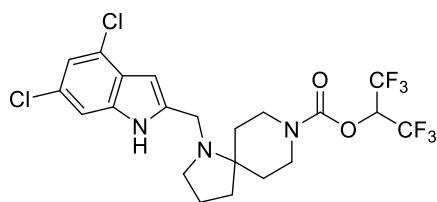
[00217] Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com 2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (150 mg, 0,450 mmol, 1,00 equivalente), DCM (10 ml), trietilamina (189 mg, 1,87 mmol, 3,00 equivalentes) e piridazina-3-carbaldeído (48,0 mg, 0,440 mmol, 1,00 equivalente). A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente antes da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (285 mg, 1,34 mmol, 3,00 equivalentes). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (40 ml). A solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 80 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 20 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 144,7 mg (76% de rendimento) de 2-(piridazin-3-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  9,09 - 9,11 (m, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,41 - 3,55 (m, 4H), 2,69 - 2,73 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,68 - 1,72 (m, 2H), 1,58 - 1,64 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 10: 1-(7-(Tetra-hidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

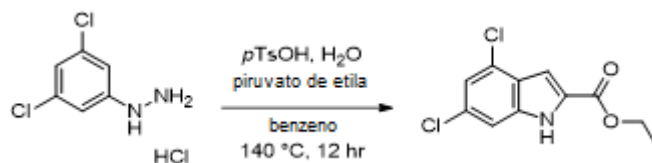


[00218] A um frasco de cintilação de 4 ml, foram adicionados 1-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (Exemplo 1, 75 mg, 0,16 mmol), DCE (1 ml), di-hidrofuran-3(2*H*)-ona (60 mg, 0,70 mmol, 4,50 equivalentes) e TEA (47 mg, 0,47 mmol, 3,00 equivalentes). A mistura de reação foi agitada por 1,5 h à temperatura ambiente antes da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (99 mg, 0,47 mmol, 3,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada por 4 h à temperatura ambiente e diluída com DCM (10 ml) e NaOH 1 N (5 ml). A mistura foi extraída com NaOH 1 N (3 x 5 ml), e a camada orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória e liofilizado para fornecer 1-(7-(tetra-hidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (71 mg, 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,39 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 2H), 4,09 – 3,88 (m, 5H), 3,87 – 3,63 (m, 5H), 3,31 – 3,09 (m, 3H), 3,08 – 2,90 (m, 3H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 1,79 (m, 5H), 1,52 – 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 554 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 11: 1-((4,6-Dicloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

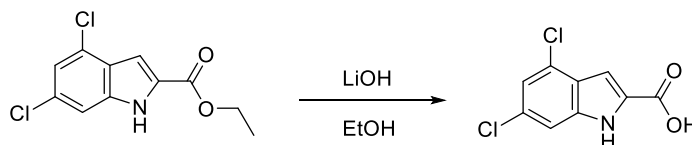


Etapa 1: Preparação de 4,6-dicloro-1*H*-indol-2-carboxilato de etila



[00219] Um frasco foi carregado com cloridrato de 3,5 diclorofenil hidrazina (2 g, 9,4 mmol, 1,00 equivalente), monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (20 mg, 0,11 mmol, 0,01 equivalente) e benzeno (30 ml). Piruvato de etila (1,1 g, 9,4 mmol, 1,00 equivalente) foi adicionado, e a mistura foi encaixada com um coletor Dean-Stark, aquecida até refluxo por 2 h e resfriada até a temperatura ambiente. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e reservada. Um frasco separado contendo monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (3,1 g, 16,3 mmol, 1,73 equivalente) em benzeno (30 ml) foi encaixado com um coletor Dean-Stark e aquecido até refluxo por 2 h. Ambas as misturas foram combinadas e transferidas para um tubo vedado, purgadas com  $\text{N}_2$  e aquecidas até  $140\text{ }^\circ\text{C}$  de um dia para o outro. A mistura foi resfriada, diluída com DCM (3 ml) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (5 ml) e salmoura (5 ml). A camada orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida para render 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxilato de etila (700 mg, 28% de rendimento). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 229,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

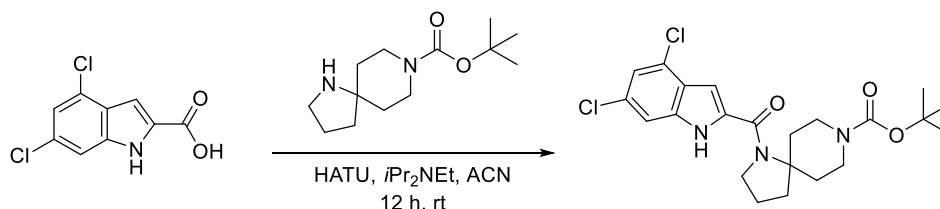
#### Etapa 2: Preparação de ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico



[00220] Um frasco foi carregado com 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxilato de etila (700 mg, 2,7 mmol, 1 equivalente) e etanol (20 ml). Hidróxido de lítio (162 mg, 6,76 mmol, 2,5 equivalentes) foi dissolvido em água (3 ml) e transferido para a mistura de reação a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A mistura agitada em refluxo por 3 h antes da acidificação até pH 4 com  $\text{HCl}$  1 N. A mistura foi vertida em  $\text{EtOAc}$  (5 ml), lavada com salmoura (2 x 5 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada sob pressão

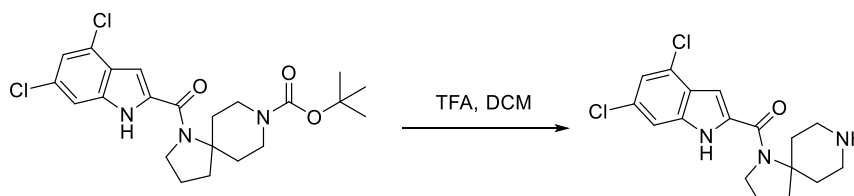
reduzida para render ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico (451 mg, 72% de rendimento). LCMS (ESI, m/z): 229,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Preparação de 1-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila



[00221] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila (165 mg, 0,69 mmol, 1 equivalente), ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico (219 mg, 0,95 mmol, 1,39 equivalente) e DMF (5 ml). A mistura foi agitada até todos os reagentes terem sido solubilizados antes da adição de HATU (339 mg, 0,89 mmol, 1,29 equivalente) e TEA (383 µl, 2,75 mmol, 3,99 equivalentes). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, vertida em EtOAc (5 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) e salmoura (5 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificado sobre sílica para proporcionar 1-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila (247 mg, 79% de rendimento). LCMS (ESI, m/z): 452,1 [M+H]<sup>+</sup>.

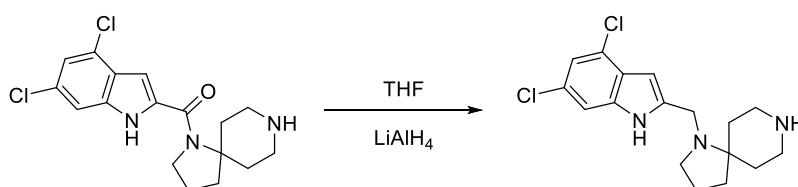
Etapa 4: Preparação de (4,6-dicloro-1H-indol-2-il)(1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metanona



[00222] A um frasco de cintilação, foram adicionados 1-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butila (156 mg, 0,34 mmol, 1,00 equivalente) e dissolvido em DCM (3 ml). A mistura foi

resfriada até 0 °C, e TFA (0,9 ml, 11,7 mmol, 21,5 equivalentes) foi adicionado por gotejamento. A solução resultante foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM (5 ml) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 5 ml). A camada aquosa tinha um pH ~10 e foi extraída com DCM (3 x 10 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas sob pressão reduzida para render (4,6-dicloro-1H-indol-2-il)(1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metanona (222, 87% de rendimento). LCMS (ESI, m/z): 353,1 [M+H]<sup>+</sup>.

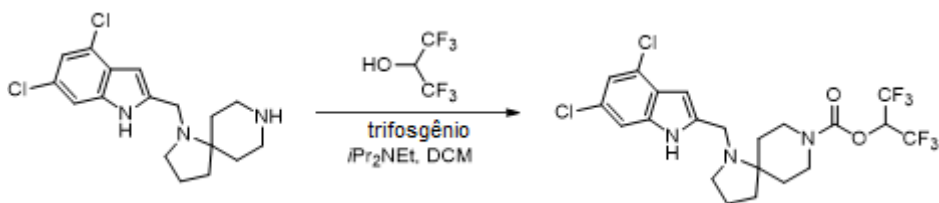
Etapa 5: Preparação de 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano



[00223] Um frasco foi carregado com (4,6-dicloro-1H-indol-2-il)(1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metanona (222 mg, 0,63 mmol, 1 equivalente) e colocado sob vácuo. Uma barra de agitação e tampa de septo foram adicionadas, e o frasco foi purgado com N<sub>2</sub>. THF seco foi adicionado por meio de seringa (~5 ml), e a mistura foi resfriada até 0 °C. Uma solução de LiAlH<sub>4</sub> (0,79 ml, 1,8 mmol, 3 equivalentes) foi transferida por meio de seringa e adicionada por gotejamento. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A análise por LCMS não teve o produto desejado, então, a solução foi aquecida até 60 °C por 1 h, após o qual, a temperatura foi aumentada até 70 °C de um dia para o outro por 16 h. A mistura foi resfriada até 0 °C antes da adição de água (47 µl), 15% em peso de solução aquosa de NaOH (47 µl) e mais água (141 µl). A mistura agitada à temperatura ambiente por 10 min, filtrada através de um filtro de Celite e lavada completamente com THF. A solução foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, decantada e concentrada sob pressão reduzida para render 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-

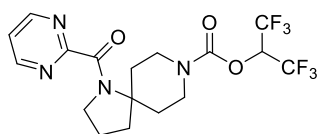
il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano (199 mg, 93% de rendimento). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 339,9  $[M+H]^+$ .

Etapa 6: Preparação de 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

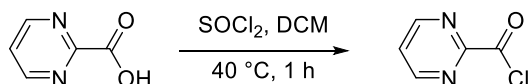


[00224] A um frasco, foram adicionados trifosgênio (350 mg, 1,18 mmol, 2 equivalentes) e DCM (5 ml). Uma vez que os sólidos foram solubilizados, a solução foi resfriada até 0 °C e purgada com N<sub>2</sub>. Hexafluoroisopropanol (470 µl, 3,8 mmol, 6,5 equivalentes) e N,N-di-isopropiletilamina (1.028 µl, 5,9 mmol, 10 equivalentes) foram adicionados. A mistura agitada por 2 h à temperatura ambiente e reservada. Um frasco separado foi carregado com 1-[(4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil]-1,8-diazaspiro[4.5]decano (199 mg, 0,59 mmol, 1 equivalente), DCM (2 ml) e N,N-di-isopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol, 10 equivalentes). O frasco foi purgado com N<sub>2</sub>, após isso, o conteúdo foi transferido para a solução de cloroformato de HFIP por meio de seringa. A solução resultante foi deixada em agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM (5 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 5 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada em gel de sílica por cromatografia de coluna rápida para proporcionar 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (35 mg, 11% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,85 – 5,71 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,12 – 2,89 (m, 2H), 2,82 – 2,64 (m, 2H), 1,98 – 1,63 (m, 6H), 1,59 – 1,44 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 533,1  $[M+H]^+$ .

Exemplo 12: 1-(Pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

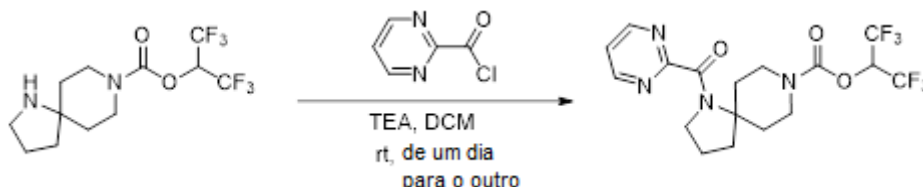


Etapa 1: Síntese de cloreto de pirimidina-2-carbonila



[00225] Um frasco foi carregado com ácido pirimidina-2-carboxílico (63,2 mg, 0,509 mmol, 1,00 equivalente), DCM (5 ml) e cloreto de tionila (121 mg, 1,02 mmol, 2,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada por 1 h a 40 °C. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 72,0 mg (99% de rendimento) de cloreto de pirimidina-2-carbonila.

Etapa 2: Síntese de 1-(pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

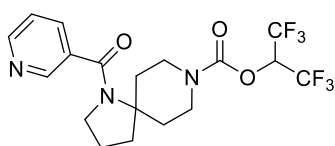


[00226] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (113 mg, 0,341 mmol, 1,00 equivalente), cloreto de pirimidina-2-carbonila (72,0 mg, 0,515 mmol, 1,50 equivalente), DCM (5 ml) e TEA (103 mg, 1,02 mmol, 3,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 30 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (3 x 30 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (101 mg) foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 75,2 mg (51% de rendimento) de 1-(pirimidina-2-carbonil)-1,8-

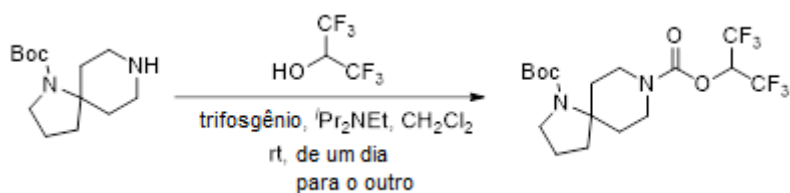


diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,81 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 7,34 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,15 - 3,24 (m, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,86 - 1,90 (m, 2H), 1,48 - 1,62 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 13: 1-Nicotinoil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



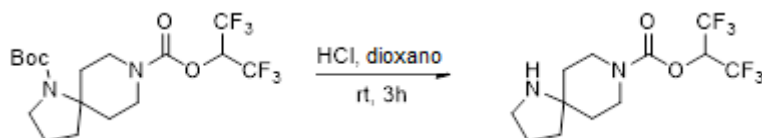
Etapa 1: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)



[00227] Um frasco foi carregado com trifosgênio (4,75 g, 16,0 mmol, 0,80 equiv.) e DCM (50 ml). 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol (6,72 g, 40,0 mmol, 2,00 equivalentes) e N,N-di-isopropiletilamina (7,74 g, 59,9 mmol, 3,00 equivalentes) foram adicionados sequencialmente a 0 °C. A mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes da adição de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1-carboxilato de *tert*-butila (4,80 g, 20,0 mmol, 1,00 equivalente). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (50 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (3 x 100 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 3,96 g (46% de rendimento) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-

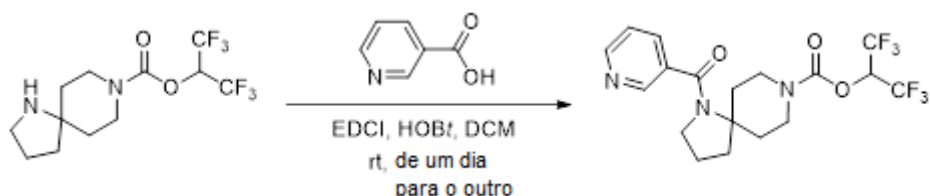
dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 435  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00228] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) (1,50 g, 3,45 mmol, 1,00 equivalente), dioxano (15 ml) e ácido clorídrico (3 ml). A solução resultante foi agitada por 3 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1,15 g (99% de rendimento) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 335  $[M+H]^+$ .

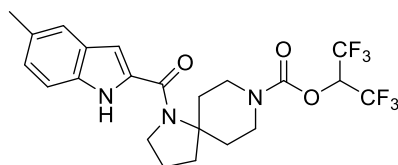
Etapa 3: Síntese de 1-nicotinoil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



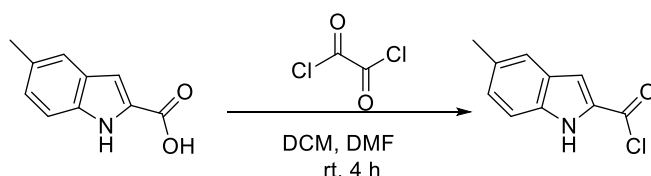
[00229] Um frasco foi carregado com ácido piridina-3-carboxílico (62,6 mg, 0,503 mmol, 1,50 equivalente), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (126 mg, 0,670 mmol, 2,00 equivalentes), 1-hidroxibenzotriazol (89,0 mg, 0,670 mmol, 2,00 equivalentes) e DCM (5 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente antes da adição de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (115 mg, 0,335 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20

ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 30 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (3 x 30 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (106 mg) foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 71,5 mg (47% de rendimento) de 1-nicotinoil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,63 - 8,69 (m, 2H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 5,72 - 5,82 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 2,14 (m, 2H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 440  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 14: 1-(5-Metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

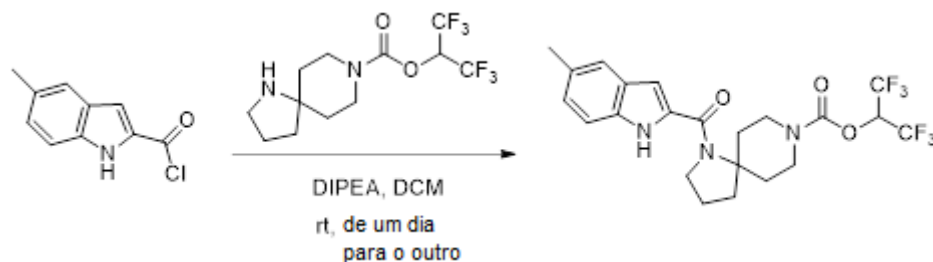


Etapa 1: Síntese de cloreto de 5-metil-1H-indol-2-carbonila



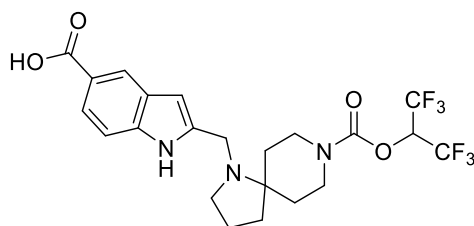
[00230] Um frasco foi carregado com ácido 5-metil-1H-indol-2-carboxílico (175 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente), DCM (10 ml) e cloreto de oxalila (381 mg, 3,00 mmol, 3,00 equivalentes). N,N-Dimetilformamida (0,05 ml) foi adicionada a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 4 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 194 mg (brutos) de cloreto de 5-metil-1H-indol-2-carbonila.

Etapa 2: Síntese de 1-(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

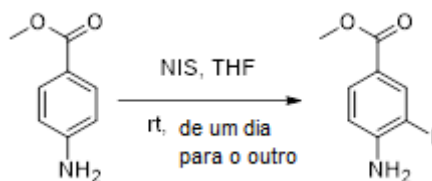


[00231] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (334 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente), DCM (10 ml) e N,N-di-isopropiletilamina (258 mg, 2,00 mmol, 2,00 equivalentes). Cloreto de 5-metil-1H-indol-2-carbonila (194 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente) foi adicionado a 0 °C. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente antes do arrefecimento brusco por água (10 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 10 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 10 ml), secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 22,5 mg (5% de rendimento) de 1-(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,85 -9,40 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 1H), 5,60 - 6,00 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 3H), 3,60 - 4,10 (m, 2H), 2,82 - 3,40 (m, 4H), 2,40 - 2,50 (s, 3H), 1,90 - 2,30 (m, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 492 [M+H] $^+$ .

Exemplo 15: Ácido 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

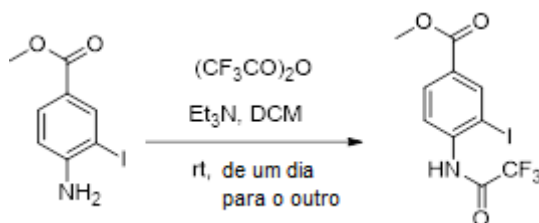


Etapa 1: Síntese de 4-amino-3-iodobenzoato de metila



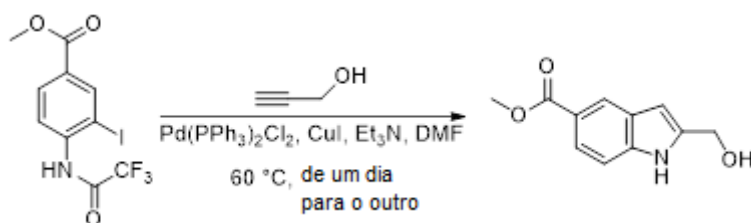
[00232] Um frasco foi carregado com 4-aminobenzoato de metila (9,00 g, 59,5 mmol, 1,00 equivalente), THF (100 ml) e 1-iodo-5-pirrolidinadiona (16,2 g, 72,0 mmol, 1,20 equivalente). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 ml) e extraído com DCM (3 x 50 ml), as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 50 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 7,60 g (46% de rendimento) de 4-amino-3-iodobenzoato de metila como um sólido amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 278  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 3-iodo-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metila



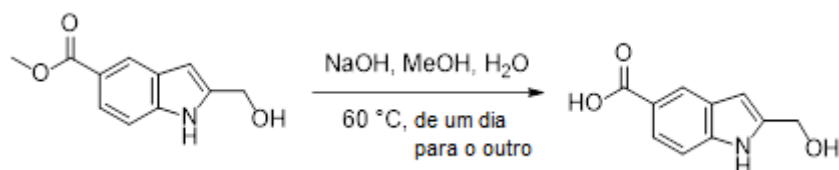
[00233] Um frasco foi carregado com 4-amino-3-iodobenzoato de metila (7,50 g, 27,1 mmol, 1,00 equivalente), DCM (50 ml), trietilamina (7,20 g, 71,3 mmol, 2,63 equivalentes) e anidrido trifluoroacético (8,90 g, 42,4 mmol, 1,57 equivalente), conforme descrito no Exemplo 1, Etapa 1. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 8,00 g (79% de rendimento) de 3-iodo-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metila como um sólido amarelo.

Etapa 3: Síntese de 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxilato de metila



[00234] Um frasco foi carregado com 3-iodo-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metila (3,73 g, 10,0 mmol, 1,00 equivalente), N,N-dimetilformamida (50 ml), prop-2-in-1-ol (0,840 g, 15,0 mmol, 1,50 equivalente), trietilamina (5,05 g, 50,0 mmol, 5,00 equivalentes), iodeto cuproso (0,190 g, 1,00 mmol, 0,10 equivalente) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,350 g, 0,500 mmol, 0,05 equivalente) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 60 °C e diluída com água (500 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 500 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 100 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1,80 g (85% de rendimento) de 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxilato de metila como um óleo marrom. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 206  $[M+H]^+$ .

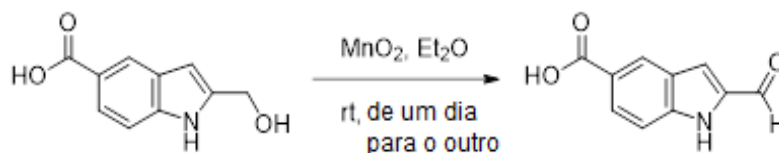
#### Etapa 4: Síntese de ácido 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxílico



[00235] Um frasco foi carregado com 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxilato de metila (800 mg, 3,90 mmol, 1,00 equivalente), MeOH (5 ml), água (5 ml) e hidróxido de sódio (234 mg, 5,85 mmol, 1,50 equivalente). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 60 °C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (25 ml), e o valor de pH foi ajustado a 4 a 5 com solução de ácido clorídrico 1 N. O sólido foi filtrado, lavado com água (3 x 10 ml) e seco para fornecer 620 mg (83% de rendimento) de ácido 2-

(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxílico como um sólido marrom claro. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 192  $[M+H]^+$ .

Etapa 5: Síntese de ácido 2-formil-1H-indol-5-carboxílico



[00236] Um frasco foi carregado com ácido 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxílico (0,300 g, 1,57 mmol, 1,00 equiv.), éter (10 ml) e dióxido de manganês (1,37 g, 15,7 mmol, 10,0 equiv.). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, conforme descrito no Exemplo 10, Etapa 1. O sólido foi removido por filtração e lavado com ACN (3 x 10 ml). O filtrado foi combinado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 0,189 g (64% de rendimento) de ácido 2-formil-1H-indol-5-carboxílico como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 190  $[M+H]^+$ .

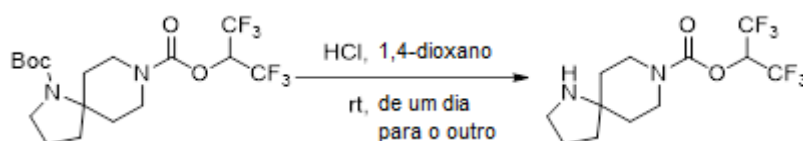
Etapa 6: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)



[00237] Um frasco foi carregado com 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equivalente), DCM (20 ml) e trifosgênio (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equivalente). *N,N*-di-isopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equivalentes) foi adicionada por gotejamento a 0 °C. A solução foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. Então, 1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de *t*-butila (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv.) foi adicionado. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml), conforme descrito no Exemplo 6, Etapa 4. O resíduo

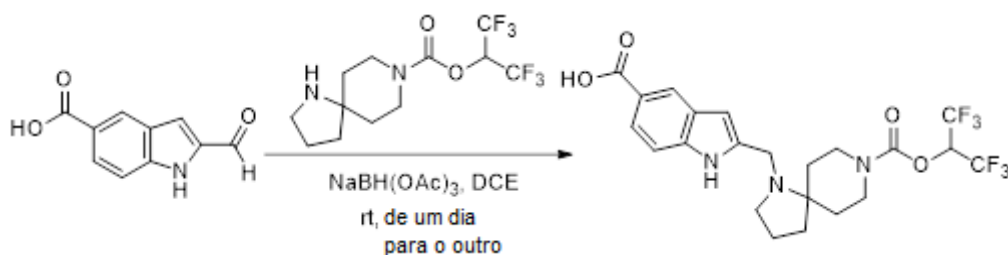
foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1,58 g (46% de rendimento) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butil 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 435  $[M+H]^+$ .

Etapas 7: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00238] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butil de 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equivalente), 1,4-dioxano (15 ml) e ácido clorídrico concentrado (5 ml), conforme descrito no Exemplo 9, Etapa 5. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1,15 g (bruto) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco-sujo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 335  $[M+H]^+$ .

Etapas 8: Síntese de ácido 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

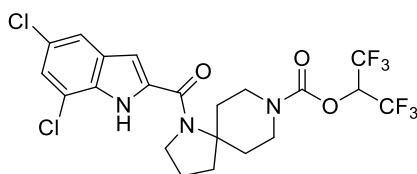


[00239] Um frasco foi carregado com ácido 2-formil-1H-indol-5-carboxílico (132 mg, 0,700 mmol, 1,00 equivalente), DCE (10 ml), 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (234 mg, 0,700 mmol, 1,00 equivalente) e triacetoxiboroidreto de sódio (445 mg, 2,10 mmol, 3,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro

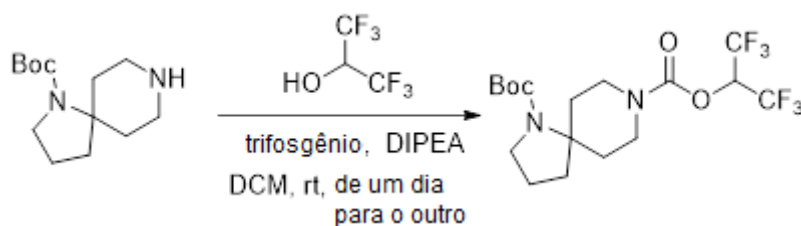


à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml), conforme descrito no Exemplo 6, Etapa 3. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 125,2 mg (57% de rendimento) de ácido 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,22 (s, 1H), 8,76 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,05 - 6,20 (m, 1H), 4,12 - 4,28 (m, 2H), 3,80 - 3,90 (s, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 1,70 - 1,89 (m, 4H), 1,55 - 1,65 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 16: 1-(5,7-Dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



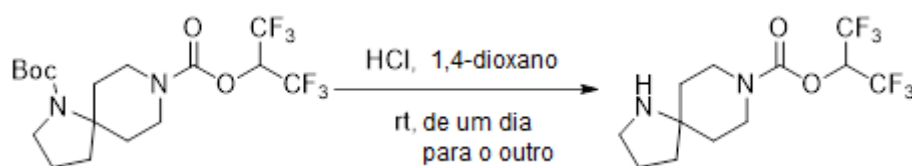
Etapa 1: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)



[00240] Um frasco foi carregado com 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equivalente), DCM (20 ml) e trifosgênio (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equivalente). N,N-di-isopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equivalentes) foi adicionada por gotejamento a 0 °C. A solução foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. Então, 1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de *t*-butila (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv.) foi adicionado. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida por água (20 ml), conforme descrito no Exemplo 6, Etapa 4. O resíduo

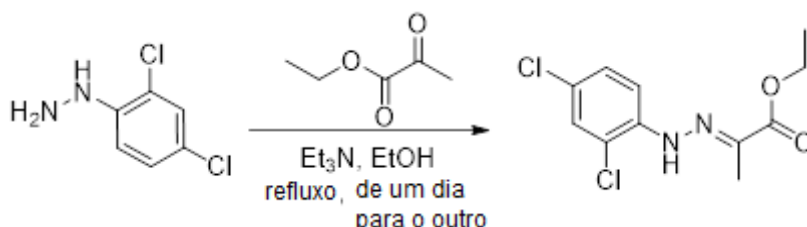
foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1,58 g (46% de rendimento) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 435  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00241] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butil 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equivalente), 1,4-dioxano (15 ml) e ácido clorídrico concentrado (5 ml), conforme descrito no Exemplo 9, Etapa 5. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1,15 g (bruto) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco-sujo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 335  $[M+H]^+$ .

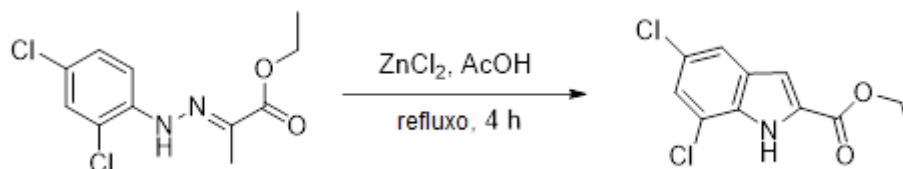
Etapa 3: Síntese de (*E*)-2-(2-(2,4-diclorofenil)hidrazinilideno)propanoato de etila



[00242] Um frasco foi carregado com (2,4-diclorofenil)hidrazina (10,0 g, 56,8 mmol, 1,00 equivalente), EtOH (50 ml), 2-oxopropanoato de etila (6,59 g, 56,8 mmol, 1,00 equivalente) e trietilamina (5,74 g, 56,8 mmol, 1,50 equivalente). A solução resultante foi refluxada de um dia para o outro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna

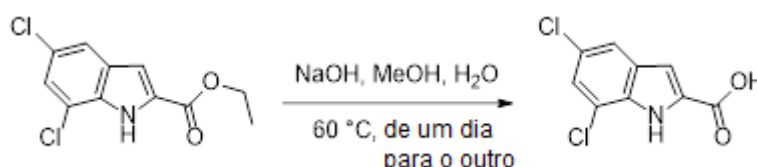
de gel de sílica para fornecer 3,15 g (31% de rendimento) (*E*)-2-(2-(2,4-diclorofenil)hidrazinilideno)propanoato de etila como um sólido amarelo claro. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 275  $[M+H]^+$ .

Etapa 4: Síntese de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxilato de etila



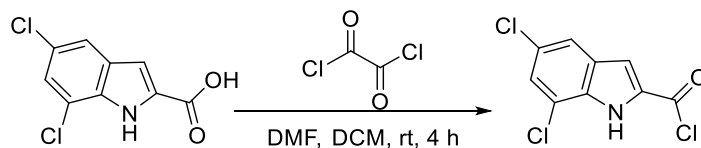
[00243] Um frasco de fundo redondo de 100 ml foi carregado com (*E*)-2-(2-(2,4-diclorofenil)hidrazinilideno)propanoato de etila (3,00 g, 10,9 mmol, 1,00 equivalente), AcOH (50 ml) e cloreto de zinco (27,2 g, 200 mmol, 18,3 equivalentes). A solução resultante foi refluxada por 4 h, então, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida em água (200 ml). O sólido foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 10 ml) e seco para fornecer 2,30 g (82% de rendimento) de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxilato de etila como um sólido marrom. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 258  $[M+H]^+$ .

Etapa 5: Síntese de ácido 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxílico



[00244] Um frasco de 40 ml foi carregado com 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (516 mg, 2,00 mmol, 1,00 equivalente), MeOH (1 ml), água (5 ml) e hidróxido de sódio (120 mg, 3,00 mmol, 1,50 equivalente). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 60 °C. O volume da solução foi concentrado para reduzir pela metade. Então, o valor de pH foi ajustado a 4 a 5 com ácido clorídrico aquoso (1 mol/l), resultando na precipitação de um sólido. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água (3 x 10 ml) e seco para fornecer 294 mg (64% de rendimento) de ácido 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxílico como um sólido marrom claro. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 228  $[M-H]^-$ .

Etapa 6: Síntese de cloreto de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonila



[00245] Um frasco foi carregado com ácido 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxílico (230 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente), DCM (10 ml) e cloreto de oxalila (381 mg, 3,00 mmol, 3,00 equivalentes). *N,N*-Dimetilformamida (0,05 ml) foi adicionada a 0 °C, conforme descrito no Exemplo 16, Etapa 3. A solução resultante foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 248 mg (brutos) de cloreto de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonila como um sólido amarelo.

Etapa 7: Síntese de 1-(5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

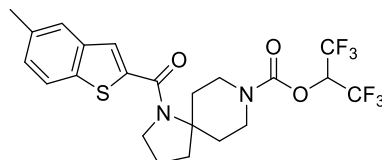


[00246] Um frasco foi carregado com DCM (10 ml), 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (334 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente) e *N,N*-di-isopropiletilamina (258 mg, 2,00 mmol, 2,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida por água (10 ml). Cloreto de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonila (248 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente) foi adicionado a 0 °C, conforme descrito no Exemplo 16, Etapa 4. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 60,9 mg (11% de rendimento) de 1-(5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido amarelo claro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,48 (l, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78

(s, 1H), 5,64 - 5,89 (m, 1H), 4,12 - 4,37 (m, 2H), 3,85 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 3,18 (m, 4H), 1,96 - 2,30 (m, 4H), 1,42 - 1,58 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 546  $[M+H]^+$ .

Exemplo 17: 1-(5-Metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

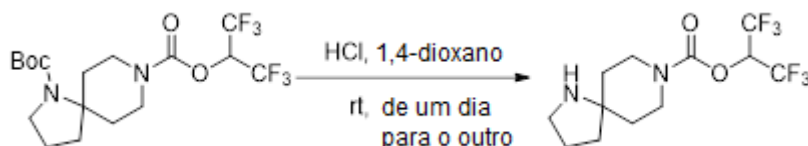


Etapa 1: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)



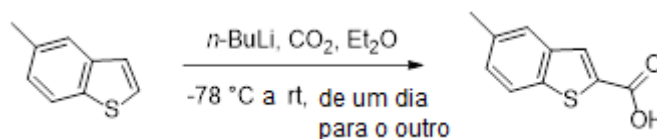
[00247] Um frasco foi carregado com 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equivalente), DCM (20 ml), trifosgênio (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equivalente). N,N-di-isopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equivalentes) foi adicionada por gotejamento a 0 °C. A solução foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. Então, 1,8-diazaspiro[4,5]decano-1-carboxilato de *t*-butila (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv.) foi adicionado. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml), conforme descrito no Exemplo 6, Etapa 4. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1,58 g (46% de rendimento) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butil) 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 435  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00248] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butil 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equivalente), 1,4-dioxano (15 ml) e ácido clorídrico concentrado (5 ml), conforme descrito no Exemplo 9, Etapa 5. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1,15 g (bruto) de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco-sujo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 335  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 3: Síntese de ácido 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico



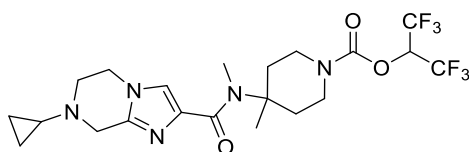
[00249] Um frasco de fundo redondo foi carregado com 5-metil-1-benzotiofeno (296 mg, 2,00 mmol, 1,00 equivalente) e éter (20 ml). *n*-Butil lítio (2,0 ml, 5,00 mmol, 2,50 equivalentes, 2,5 M em hexano) foi adicionado por gotejamento a -78 °C. A mistura foi agitada por 0,5 h a -78 °C e carregada com dióxido de carbono seco (produzido por bicarbonato de sódio e ácido sulfúrico concentrado). A solução resultante foi agitada por 15 min a -78 °C e agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Água gelada (20 ml) foi adicionada a 0 °C, e o valor de pH foi ajustado a 3 a 4 com solução de ácido clorídrico (1 mol/l). A mistura foi extraída com éter (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 91,0 mg (24% de rendimento) de ácido 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido amarelo claro. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 191  $[M-H]^-$ .

Etapa 4: Síntese de 1-(5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

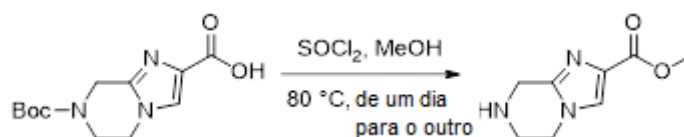


[00250] Um frasco foi carregado com ácido 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (91,0 mg, 0,470 mmol, 1,00 equivalente), DCM (10 ml), N,N-diisopropiletilamina (122 mg, 0,940 mmol, 2,00 equivalentes), 1-hidroxibenzotriazol (64,0 mg, 0,470 mmol, 1,00 equivalente), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (91,0 mg, 0,470 mmol, 1,00 equivalente) e 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (159 mg, 0,480 mmol, 1,00 equivalente). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml), conforme descrito no Exemplo 15, Etapa 3. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 71,8 mg (30% de rendimento) de 1-(5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,67 – 7,82 (m, 1H), 7,50 - 7,67 (m, 2H), 7,2 - 7,23 (m, 1H), 5,77 - 5,89 (m, 1H), 4,08 - 4,23 (m, 2H), 3,82 - 3,97 (m, 2H), 2,94 - 3,30 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 1,42 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 509  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

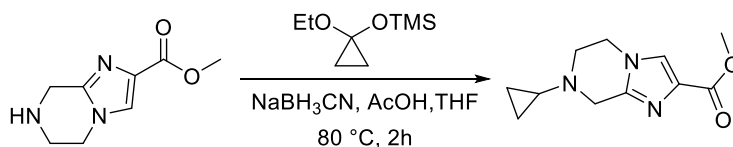
Exemplo 18: 4-(7-Ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



Etapa 1: Síntese de 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metila

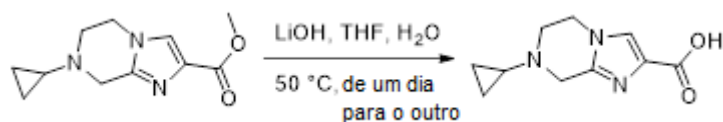


[00251] Um frasco foi carregado com MeOH (25 ml). Cloreto de tionila (5 ml) foi adicionado por gotejamento à temperatura ambiente. Ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (2,50 g, 9,35 mmol, 1,00 equivalente) foi adicionado, conforme descrito no Exemplo 14, Etapa 3 para fornecer 2,16 g (brutos) de 5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metila como um sólido marrom. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 182  $[M+H]^+$ . Etapa 2: Síntese de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metila



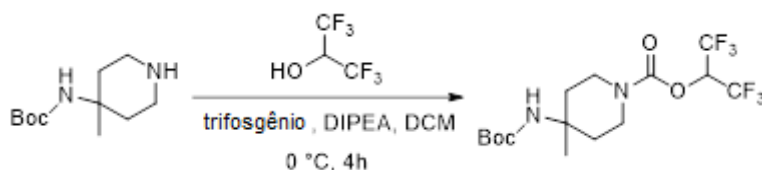
[00252] Um frasco foi carregado com 5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metila (2,16 g, 11,9 mmol, 1,00 equivalente), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (7,27 g, 41,7 mmol, 3,50 equivalentes), THF (25 ml), AcOH (7,16 g, 119 mmol, 10,0 equivalentes) e cianoboroidreto de sódio (2,26 g, 36,0 mmol, 3,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C e bruscamente arrefecida com água (25 ml), conforme descrito no Exemplo 2, Etapa 1. O resíduo foi cromatografado para fornecer 2,00 g (97% de rendimento para duas etapas) de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metila como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 222  $[M+H]^+$ . Etapa 3: Síntese de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico





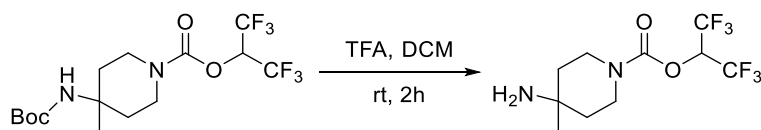
[00253] Um frasco foi carregado com 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metila (1,90 g, 8,59 mmol, 1,00 equivalente), hidróxido de lítio (1,03 g, 43,0 mmol, 5,00 equivalentes), THF (16 ml) e água (4 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 50 °C. O valor de pH da solução foi ajustado a 5,0 com ácido clorídrico (1 mol/l), conforme descrito no Exemplo 3, Etapa 2. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2,10 g (brutos) de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico como óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 208  $[M+H]^+$ .

Etapa 4: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



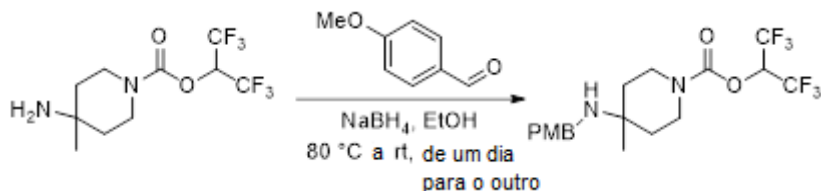
[00254] Um frasco foi carregado com trifosgênio (12,2 g, 41,1 mmol, 1,50 equivalente), DCM (50 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (20,6 g, 122 mmol, 4,50 equivalentes). N,N-di-isopropiletilamina (17,6 g, 136 mmol, 5,00 equivalentes) foi adicionada por gotejamento a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 2 h a 0 °C. N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila (5,84 g, 27,2 mmol, 1,00 equivalente) foi adicionado. A solução resultante foi agitada por 2 h a 0 °C e bruscamente arrefecida com água (100 ml), conforme descrito no Exemplo 6, Etapa 4. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 4,90 g (44% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 409  $[M+H]^+$ .

Etapa 5: Síntese de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00255] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (5,83 g, 14,3 mmol, 1,00 equivalente), DCM (50 ml) e TFA (10 ml), conforme descrito no Exemplo 1, Etapa 1. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4,40 g (quantitativos) de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 309  $[M+H]^+$ .

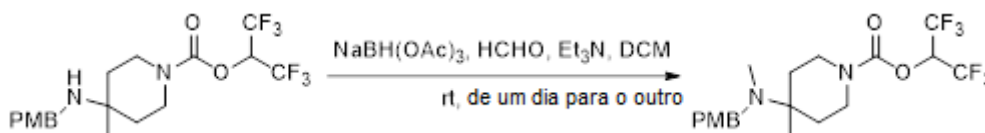
Etapa 6: Síntese de 4-((4-metoxibenzil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00256] Um frasco foi carregado com 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (4,40 g, 14,3 mmol, 1,00 equivalente), 4-metoxibenzaldeído (2,04 g, 15,0 mmol, 1,05 equivalente), EtOH (20 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C e resfriada até a temperatura ambiente. Boroidreto de sódio (1,63 g, 43,1 mmol, 3,00 equivalentes) foi adicionado à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para

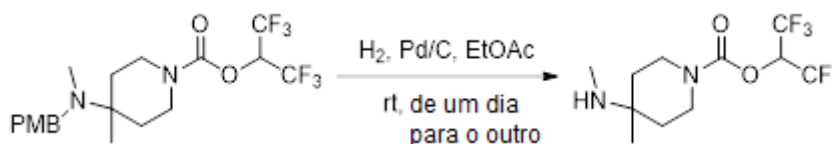
fornece 3,00 g (49% de rendimento) de 4-((4-metoxibenzil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 429  $[M+H]^+$ .

Etapa 7: Síntese de 4-((4-metoxibenzil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00257] Um frasco foi carregado com 4-((4-metoxibenzil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (3,00 g, 7,00 mmol, 1,00 equivalente), DCE (20 ml), trietilamina (2,12 g, 21,0 mmol, 3,00 equivalentes) e paraformaldeído (2,10 g, 70,0 mmol, 10,0 equivalentes). A solução resultante foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Triacetoxiboroidreto de sódio (4,66 g, 22,0 mmol, 3,00 equivalentes) foi adicionado. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml), conforme descrito no Exemplo 12, Etapa 1. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 2,70 g (87% de rendimento) de 4-((4-metoxibenzil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 443  $[M+H]^+$ .

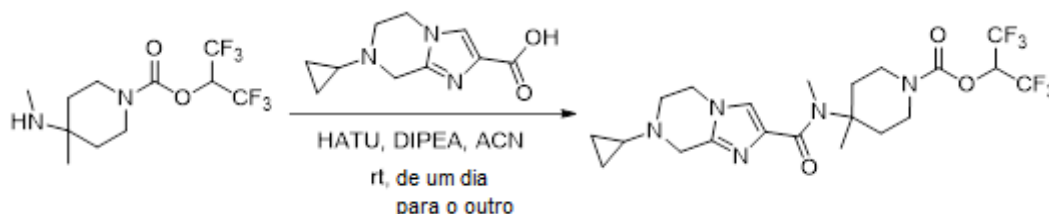
Etapa 8: Síntese de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00258] Um frasco foi carregado com 4-((4-metoxibenzil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (3,30 g, 7,46 mmol, 1,00 equivalente), EtOAc (30 ml) e paládio em carbono (1,0 g), e

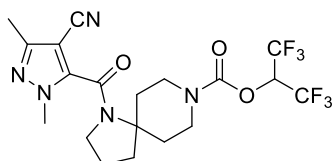
hidrogênio foi introduzido. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2,40 g (quantitativos) de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um óleo amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 323  $[M+H]^+$ .

Etapa 9: Síntese de 4-(7-ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

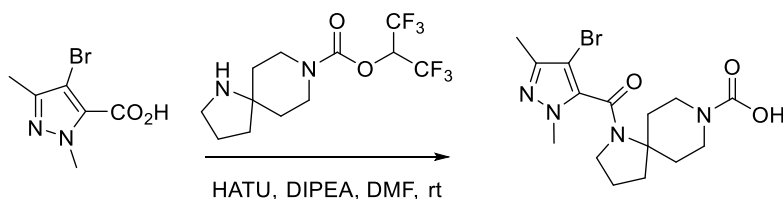


[00259] Um frasco foi carregado com 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (141 mg, 0,438 mmol, 1,00 equivalente), ACN (5 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (175 mg, 0,460 mmol, 1,05 equivalente), N,N-diisopropiletilamina (142 mg, 1,10 mmol, 2,50 equivalentes) e ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (100 mg, 0,483 mmol, 1,10 equivalente). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (5 ml), conforme descrito no Exemplo 1, Etapa 2. O produto bruto (200 mg) foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 11,5 mg (5% de rendimento) de 4-(7-ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  7,32 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,99 - 4,03 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 3,12 (m, 5H), 2,58 - 2,63 (m, 2H), 1,90 - 1,96 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 0,52 - 0,62 (m, 4H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 512  $[M+H]^+$ .

Exemplo 19: 1-(4-Ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

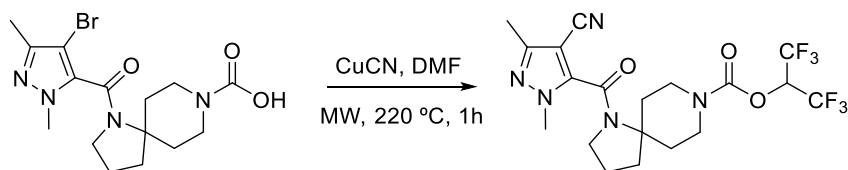


Etapa 1: Síntese de ácido 1-(4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxílico



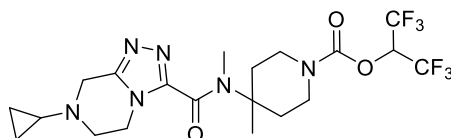
[00260] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (500 mg, 1,50 mmol, 1,00 equivalente), ACN (7,5 ml), ácido 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (440 mg, 1,65 mmol, 1,10 equivalente), HATU (597 mg, 1,57 mmol, 1,05 equivalente) e N,N-di-isopropiletilamina (483 mg, 3,74 mmol, 2,50 equivalentes). O frasco foi fechado com uma tampa de septo e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada a vácuo até a metade do volume original e purificada por cromatografia em gel de sílica, fornecendo 1-(7-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (804 mg, 92%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 584  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 1-(4-ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

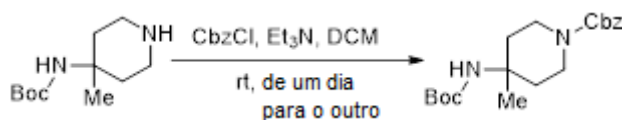


[00261] A um frasco para micro-ondas, foram adicionados ácido 1-(4-bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxílico (170 mg, 0,32 mmol, 1,0 equivalente) e DMF (1,25 ml). Cianeto de cobre (142 mg, 1,59 mmol, 5,00 equivalentes) foi adicionado em uma porção, e o frasco foi tampado e incubado no micro-ondas a 220 °C por 1 h. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica seguido por HPLC de fase reversa e liofilização para fornecer 1-(4-ciano-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (75 mg, 49%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 5,81 – 5,70 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 3,13 – 2,91 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,20 – 2,02 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,57 – 1,49 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 482 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 20: 4-(7-Ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



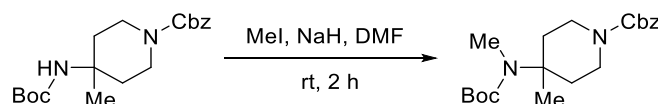
Etapa 1: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila



[00262] Um frasco foi carregado com cloroformato de benzila (3,12 g, 18,3 mmol, 1,30 equivalente), N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila (3,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equivalente), trietilamina (4,25 g, 42,0 mmol, 3,00 equivalentes) e DCM (30 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (30 ml), conforme descrito no Exemplo 1, Etapa 1. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de

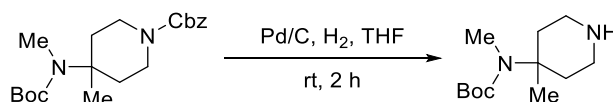
gel de sílica para fornecer 2,72 g (56% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila como um óleo branco. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 349  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila



[00263] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (2,72 g, 7,81 mmol, 1,00 equivalente) e DMF (20 ml). Hidreto de sódio (60% em óleo, 1,56 g, 39,1 mmol, 3,00 equivalentes) foi adicionado a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 0,5 hora à temperatura ambiente, e iodeto de metila (1,66 g, 11,7 mmol, 1,50 equivalente) foi, então, adicionado. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida por água (20 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 20 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 2,00 g (71% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila como um óleo branco. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 363  $[M+H]^+$ .

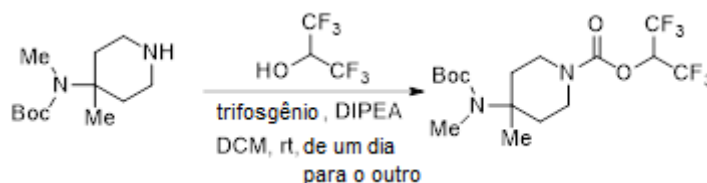
Etapa 3: Síntese de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila



[00264] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (1,00 g, 2,76 mmol, 1,00 equivalente), paládio em carbono (100 mg) e THF (10 ml) sob hidrogênio conforme descrito no

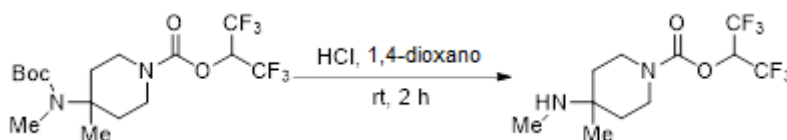
Exemplo 19, Etapa 8 para fornecer 0,630 g (bruto) de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila como um óleo branco. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 229  $[M+H]^+$ .

Etapa 4: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00265] Um frasco foi carregado com 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,39 g, 8,27 mmol, 3,00 equivalentes), trifosgênio (0,574 g, 1,93 mmol, 0,70 equivalente) e DCM (20 ml). Então, *N,N*-di-isopropiletilamina (1,07 g, 8,28 mmol, 3,00 equivalentes) foi adicionada por gotejamento a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila (0,630 g, 2,76 mmol, 1,00 equivalente) foi, então, adicionado. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml), conforme descrito no Exemplo 6, Etapa 4. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 0,400 g (34% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um óleo branco. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 423  $[M+H]^+$ .

Etapa 5: Síntese de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

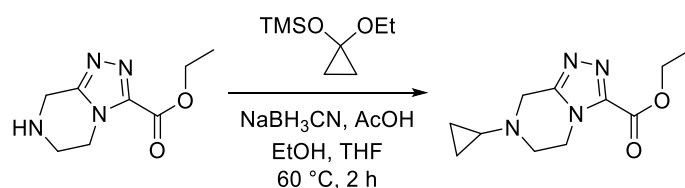


[00266] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (400 mg, 0,950 mmol, 1,00 equivalente), ácido clorídrico concentrado (1 ml) e 1,4-dioxano (3 ml). A solução resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente e,



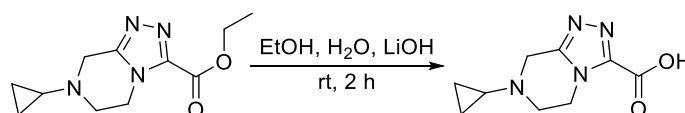
então, concentrada sob pressão reduzida conforme descrito no Exemplo 8, Etapa 5 para fornecer 305 mg (quantitativos) de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco. LCMS (ESI, m/z): 323 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 6:** Síntese de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxilato de etila



[00267] Um frasco foi carregado com 5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxilato de etila (300 mg, 1,53 mmol, 1,00 equivalente), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (799 mg, 4,58 mmol, 3,00 equivalentes), cianoboroidreto de sódio (289 mg, 4,60 mmol, 3,00 equivalentes), ácido acético (918 mg, 15,3 mmol, 10,0 equivalentes), EtOH (5 ml) e THF (5 ml). A solução resultante foi agitada por 2 horas a 60 °C e bruscamente arrefecida por água (10 ml), conforme descrito no Exemplo 2, Etapa 1. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 217 mg (60% de rendimento) de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxilato de etila como um sólido amarelo. LCMS (ESI, m/z): 237 [M+H]<sup>+</sup>.

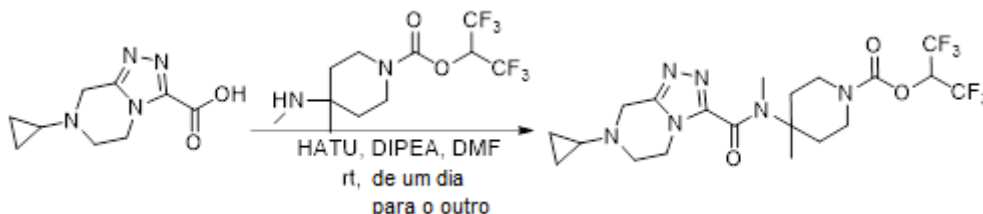
**Etapa 7:** Síntese de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxílico



[00268] Um frasco foi carregado com 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxilato de etila (217 mg, 0,920 mmol, 1,00 equivalente), hidróxido de lítio (66,2 mg, 2,76 mmol, 3,00 equivalentes), EtOH (5 ml) e água (1 ml), conforme descrito no Exemplo 3, Etapa 2 para fornecer 191 mg

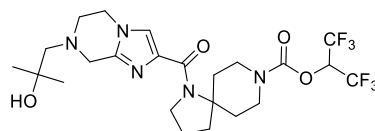
(bruto) de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxílico como um sólido amarelo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 209  $[M+H]^+$ .

Etapa 8: Síntese de 4-(7-Ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

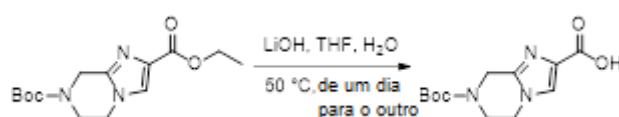


[00269] Um frasco foi carregado com ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxílico (191 mg, 0,920 mmol, 1,00 equivalente), 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (295 mg, 0,920 mmol, 1,00 equivalente), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametilurônio (523 mg, 1,38 mmol, 1,50 equivalente), N,N-di-isopropiletilamina (356 mg, 2,75 mmol, 3,00 equivalentes) e DMF (5 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml), conforme descrito no Exemplo 1, Etapa 2. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 176,1 mg (37% de rendimento) de 4-(7-ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  6,05 - 6,21 (m, 1H), 4,12 - 4,23 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,70 - 3,83 (m, 2H), 3,31 - 3,51 (m, 2H), 3,03 - 3,21 (m, 5H), 2,54 - 2,71 (m, 2H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 1,70 - 1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,58 - 0,69 (m, 2H), 0,49 - 0,58 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 513  $[M+H]^+$ .

Exemplo 21: 1-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

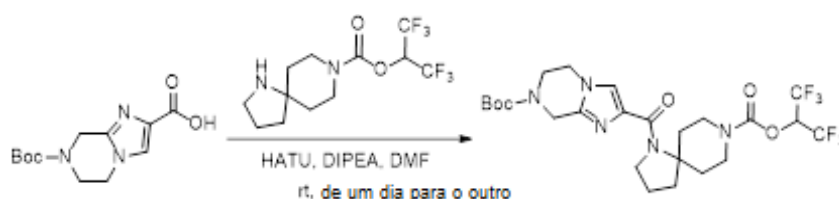


Etapa 1: Síntese de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



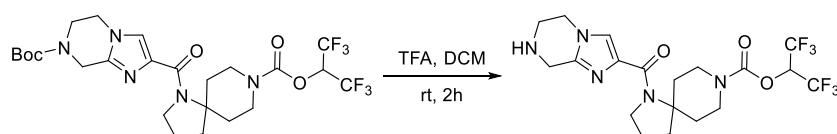
[00270] Um frasco foi carregado com 5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2,7(8H)-dicarboxilato de 7-(*t*-butil) 2-etila (600 mg, 2,03 mmol, 1,00 equivalente), hidróxido de lítio (244 mg, 10,2 mmol, 5,00 equivalentes), THF (8,0 ml) e água (2,0 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 50 °C. O valor de pH da solução foi ajustado em 5 com ácido clorídrico (1,0 M). A solução resultante foi extraída com DCM (5 x 20 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 450 mg (83% de rendimento) de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 268 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de 1-(7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00271] Um frasco foi carregado com ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxílico (140 mg, 0,524 mmol, 1,00 equivalente), HATU (299 mg, 0,786 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (203 mg, 1,57 mmol, 3,00 equivalentes) e DMF (10 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (263 mg, 0,786 mmol, 1,50 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 260 mg (85% de rendimento) de 1-(7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, *m/z*): 584 [M+H]<sup>+</sup>.

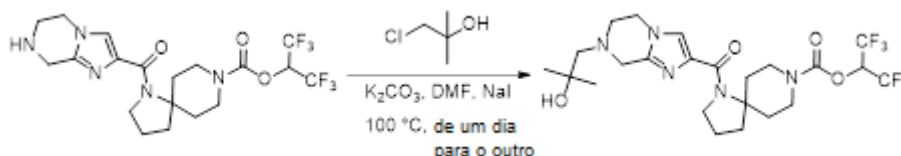
Etapa 3: Síntese de 1-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00272] Um frasco foi carregado com 1-(7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (260 mg, 0,446 mmol, 1,00 equivalente) e DCM (5 ml). Ácido trifluoro-acético (1,0 ml) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 215 mg (quantitativo) de 1-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carbonil)-1,8-

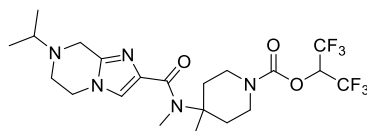
diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 484  $[M+H]^+$ .

Etapa 4: Síntese de 1-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

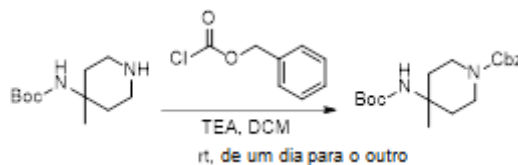


[00273] Um frasco foi carregado com 1-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (175 mg, 0,362 mmol, 1,00 equivalente), 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (156 mg, 1,45 mmol, 4,00 equivalentes), carbonato de potássio (150 mg, 1,09 mmol, 3,00 equivalentes), iodeto de sódio (163 mg, 1,09 mmol, 3,00 equivalentes) e DMF (10 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a  $100^\circ C$  e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com  $Na_2SO_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (300 mg) foi purificado por HPLC preparatória para proporcionar 26,2 mg (13% de rendimento) de 1-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1H$  RMN (300 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  7,43 (s, 1H), 5,82 - 5,73 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,24 - 2,96 (m, 6H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 556  $[M+H]^+$ .

Exemplo 22: 4-(7-isopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

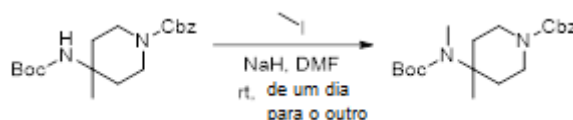


Etapa 1: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila



[00274] Um frasco foi carregado com N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila (3,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equivalente), cloroformato de benzila (2,88 g, 16,8 mmol, 1,20 equivalente) e DCM (30 ml). Trietilamina (4,25 g, 43,0 mmol, 3,00 equivalente) foi adicionada por gotejamento à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente ante do arrefecimento brusco com água (30 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 3,24 g (66% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila. LCMS (ESI, *m/z*): 349 [M+H]<sup>+</sup>.

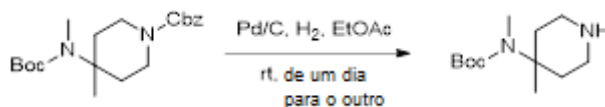
Etapa 2: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila



[00275] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (3,24 g, 4,00 mmol, 1,00 equivalente) e DMF (35 ml). Hidreto de sódio (1,12 g, 27,9 mmol, 3,00 equivalentes, 60% em óleo mineral) foi adicionado a 0 °C, e a mistura foi agitada por 30 min a 0 °C antes da adição de iodometano (1,98 g, 14,0 mmol, 1,50 equivalente). A mistura de

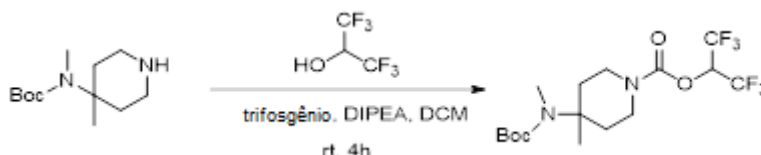
reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (40 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 2,00 g (59% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila. LCMS (ESI, *m/z*): 363 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila



[00276] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (4,00 g, 11,0 mmol, 1,00 equivalente), paládio (10% em carbono ativado, 1,80 g) e EtOAc (40 ml). O conteúdo do frasco foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm) e permitiu-se agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2,16 g (86% de rendimento) de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila. LCMS (ESI, *m/z*): 229 [M+H]<sup>+</sup>.

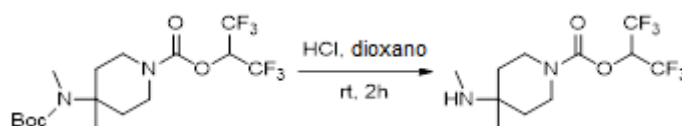
Etapa 4: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00277] Um frasco foi carregado com trifosgênio (1,41 g, 4,74 mmol, 0,50 equivalente), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (3,18 g, 18,9 mmol, 2,00 equivalentes) e DCM (25 ml). DIPEA (4,89 g, 37,9 mmol, 4,00 equivalente) foi adicionado por gotejamento a 0 °C, e a mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes da adição de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila

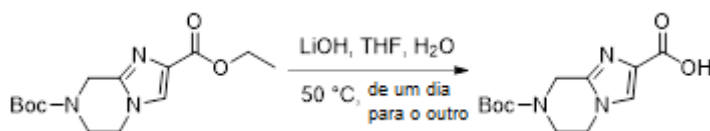
(2,16 g, 9,47 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (30 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 2,8 g (70% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, *m/z*): 423 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 5: Síntese de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00278] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (1,14 g, 0,900 mmol, 1,00 equivalente), HCl aquoso concentrado (2,0 ml) e 1,4-dioxano (10 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 868 mg (quantitativos) de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, *m/z*): 323 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 6: Síntese de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxílico

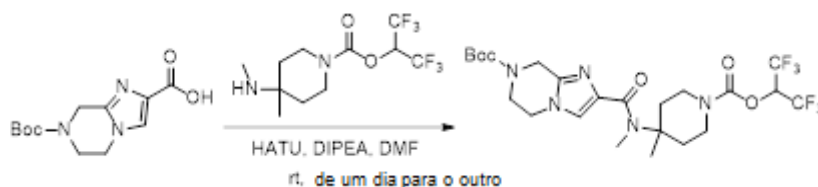


[00279] Um frasco foi carregado com 5,6-di-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2,7(8H)-dicarboxilato de 7-(*t*-butil) 2-etila (600 mg, 2,03 mmol, 1,00 equivalente), LiOH (244 mg, 10,2 mmol, 5,00 equivalentes), THF (8 ml) e água (2 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 50 °C. O valor de pH da solução



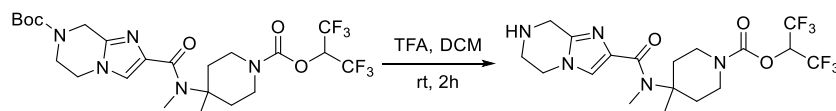
foi ajustado em 5 com HCl (1,0 M). A solução resultante foi extraída com DCM (5 x 20 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 480 mg (88% de rendimento) de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 268 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 7: Síntese de 2-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)(metil)carbamoil)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila



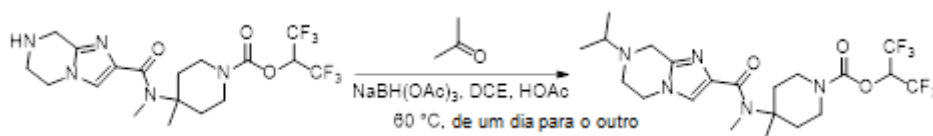
[00280] Um frasco foi carregado com ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxílico (480 mg, 1,80 mmol, 1,00 equivalente), HATU (1,02 g, 2,70 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (696 mg, 5,39 mmol, 3,00 equivalentes) e DCM (10 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (868 mg, 2,70 mmol, 1,50 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (5 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (3 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 750 mg (88% de rendimento) de 2-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)(metil)carbamoil)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila. LCMS (ESI, *m/z*): 572 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 8: Síntese de 4-metil-4-(N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00281] Um frasco foi carregado com 2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)(metil)carbamoil)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila (750 mg, 0,525 mmol, 1,00 equivalente) e DCM (10 ml). TFA (2 ml) foi adicionado por gotejamento a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido com DCM (20 ml), e o valor de pH da solução foi ajustado a 8,0 com NaHCO<sub>3</sub> saturado. A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 400 mg (65% de rendimento) de 4-metil-4-(N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, *m/z*): 472 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 9: Síntese de 4-(7-isopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

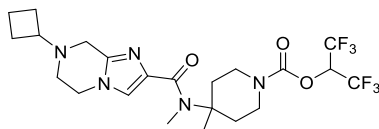


[00282] Um frasco foi carregado com 4-metil-4-(N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (80,0 mg, 0,170 mmol, 1,00 equivalente), propan-2-ona (49,2 mg, 0,849 mmol, 5,00 equivalente), DCE (2 ml) e HOAc (163

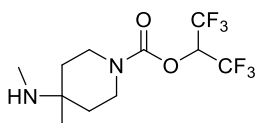
mg, 2,71 mmol, 1,60 equivalente). A mistura foi agitada por 90 min a 60 °C e resfriada até a temperatura ambiente antes da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (90,0 mg, 0,425 mmol, 2,50 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 60 °C e bruscamente arrefecida com água (5 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 10 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 5 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica, e o produto bruto (50 mg) foi purificado por HPLC preparatória para proporcionar 6,5 mg (7% de rendimento) de 4-(7-isopropil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,34 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 3H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 514 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 23: 4-(7-Ciclobutil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila



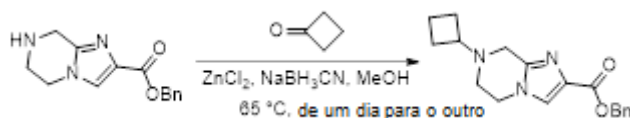
Etapas 1: Síntese de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00283] O composto título foi preparado com o uso dos métodos descritos no Exemplo 22, Etapas 1 a 5, com o uso de (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-

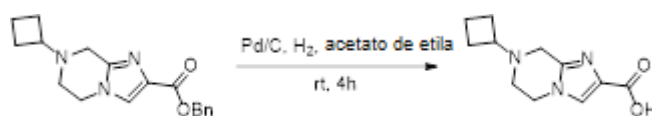
butila na Etapa 1 para fornecer 868 mg (quantitativo) de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 323  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila



[00284] Um frasco foi carregado com 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (300 mg, 1,17 mmol, 1,00 equivalente), ciclobutanona (817 mg, 11,7 mmol, 10,0 equivalente), cloreto de zinco (238 mg, 1,75 mmol, 1,50 equivalente), cianoboroidreto de sódio (221 mg, 3,52 mmol, 3,00 equivalente) e MeOH (10 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 65 °C e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 250 mg (69% de rendimento) de 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 312  $[M+H]^+$ .

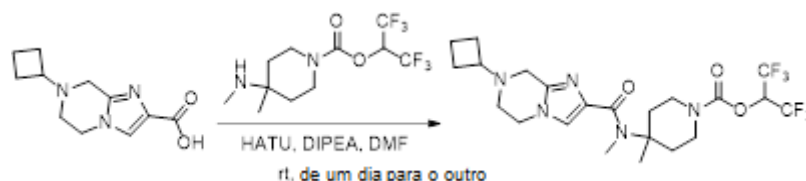
Etapa 3: Síntese de ácido 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



[00285] Um frasco foi carregado com 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (230 mg, 0,740 mmol, 1,00 equivalente), paládio 10% em carvão ativado (120 mg). O conteúdo do frasco foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm). A solução resultante foi

agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 155 mg (95% de rendimento) de ácido 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 222  $[M+H]^+$ .

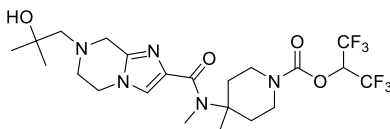
Etapa 4: Síntese de 4-(7-ciclobutil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



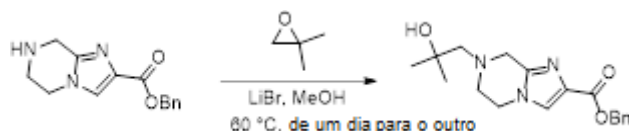
[00286] Um frasco foi carregado com ácido 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (155 mg, 0,701 mmol, 1,10 equivalente), HATU (266 mg, 0,701 mmol, 1,10 equivalente), DIPEA (271 mg, 2,10 mmol, 3,30 equivalente) e DMF (5 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (205 mg, 0,637 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (300 mg) foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 93,8 mg (28% de rendimento) de 4-(7-ciclobutil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  7,34 (s, 1H), 5,77 - 5,73 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01 -

2,91 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 4H), 1,47 (s, 3H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 526  $[M+H]^+$ .

Exemplo 24: 4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

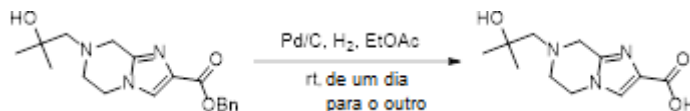


Etapa 1: Síntese de 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila



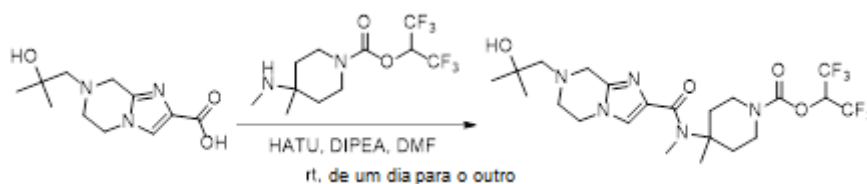
[00287] Um frasco foi carregado com 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (300 mg, 1,17 mmol, 1,00 equivalente), 2,2-dimetiloxirano (420 mg, 5,82 mmol, 5,00 equivalente), brometo de lítio (254 mg, 2,92 mmol, 2,50 equivalente) e MeOH (10 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 60 °C e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 150 mg (39% de rendimento) de 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 330  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



[00288] Um frasco foi carregado com 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato (130 mg, 0,395 mmol, 1,00 equivalente), paládio 10% em carvão ativado (65 mg) e EtOAc (5 ml). O conteúdo do frasco foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, e os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 90,0 mg (95% de rendimento) de ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 240  $[M+H]^+$ .

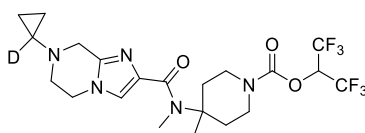
Etapa 3: Síntese de 4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



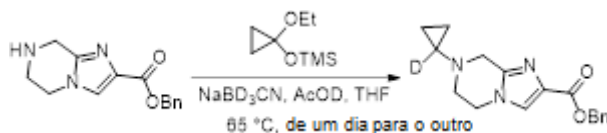
[00289] Um frasco foi carregado com ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (90,0 mg, 0,376 mmol, 1,00 equivalente), HATU (143 mg, 0,376 mmol, 1,00 equivalente), DIPEA (146 mg, 1,13 mmol, 3,00 equivalente) e DMF (5 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (preparado conforme descrito no Exemplo 23, Etapa 1; 146 mg, 0,453 mmol, 1,20 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (200 mg) foi purificado por HPLC preparatória

para fornecer 41,5 mg (20% de rendimento) de 4-metil-4-[N-metil-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazina-2-amido]piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  7,37 (s, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,76 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 544  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 25: 4-(7-(ciclopropil-1-d)-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



Etapas 1: Síntese de 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila

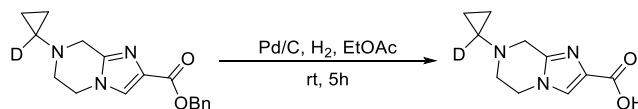


[00290] Um frasco foi carregado com 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (196 mg, 0,763 mmol, 1,00 equivalente), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (398 mg, 2,28 mmol, 3,00 equivalente), ácido- $d_4$  acético (465 mg, 7,62 mmol, 10,0 equivalente), cianoborodeutereto de sódio (151 mg, 2,29 mmol, 3,00 equivalente) e THF (10 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 65 °C e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 120 mg (53% de



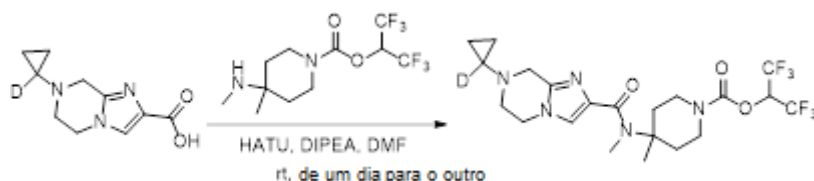
rendimento) de 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 299  $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Síntese de ácido 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



[00291] Um frasco foi carregado com 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (120 mg, 0,403 mmol, 1,00 equivalente), paládio em carbono (150 mg) e EtOAc (10 ml). O conteúdo do frasco foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm). A solução resultante foi agitada durante 5 h à temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 60,0 mg (72% de rendimento) de ácido 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 209  $[M+H]^+$ .

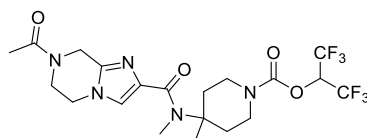
Etapa 3: Síntese de 4-(7-(ciclopropil-1-d)-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



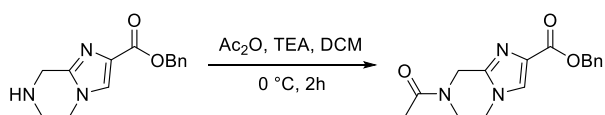
[00292] Um frasco foi carregado com ácido 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (90,0 mg, 0,432 mmol, 1,00 equivalente), HATU (164 mg, 0,432 mmol, 1,00 equivalente), DIPEA (167 mg, 1,29 mmol, 3,00 equivalente) e DMF (10 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (preparado conforme descrito no Exemplo 23, Etapa 1; 153 mg, 0,475 mmol, 1,10 equivalente). A mistura de

reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (200 mg) foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 51,0 mg (23% de rendimento) de 4-(7-(ciclopropil-1-d)-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 0,61 - 0,58 (m, 2H), 0,55 - 0,51 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 26: 4-(7-acetil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



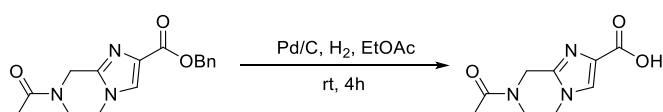
Etapa 1: Síntese de 7-acetil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila



[00293] Um frasco foi carregado com 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (1,50 g, 5,83 mmol, 1,00 equivalente), TEA (2,95 g, 29,2 mmol, 5,00 equivalente) e DCM (20 ml). Anidrido acético (893 mg, 8,75 mmol, 1,50 equivalente) foi adicionado por gotejamento a 0 °C, e a solução resultante foi agitada por 2 h a 0 °C antes de arrefecimento brusco com água (20 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 30 ml), e as camadas

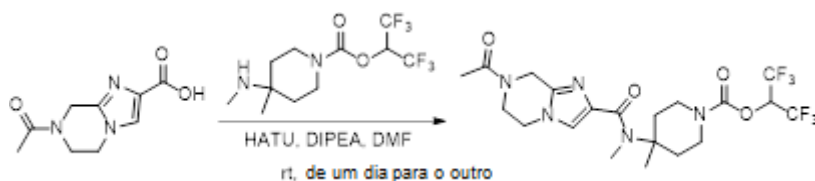
orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1,50 g (85% de rendimento) de 7-acetil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntese de ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



[00294] Um frasco foi carregado com 7-acetil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (600 mg, 1,93 mmol, 1,00 equivalente), paládio 10% em carvão ativado (300 mg) e EtOAc (10 ml). O conteúdo do frasco foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm). A mistura de reação foi agitada por 4 h à temperatura ambiente antes da filtragem de sólidos. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 200 mg (47% de rendimento) de ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 210  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

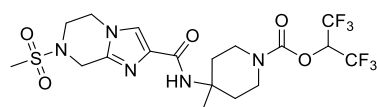
Etapa 3: Síntese de 4-(7-acetil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



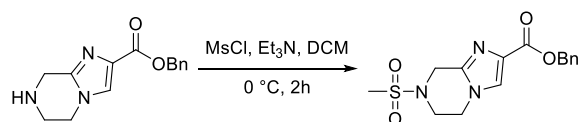
[00295] Um frasco foi carregado com ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (100 mg, 0,478 mmol, 1,10 equivalente), HATU (182 mg, 0,478 mmol, 1,10 equivalente), DIPEA (168 mg, 1,30 mmol, 3,00 equivalente) e DMF (5 ml). A mistura foi agitada por 30 min à

temperatura ambiente antes da adição de 4-metil-4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (140 mg, 0,435 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (250 mg) foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 34,2 mg (15% de rendimento) de 4-(7-acetil-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,40 (s, 1H), 5,78 - 5,75 (m, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 2H), 4,10 - 3,90 (m, 4H), 3,77 - 3,74 (m, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,24 - 2,22 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,44 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 514 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 27: 4-metil-4-(7-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



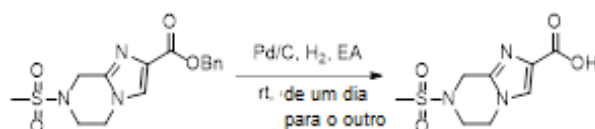
Etapa 1: Síntese de 7-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila



[00296] Um frasco foi carregado com 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (200 mg, 0,778 mmol, 1,00 equivalente), TEA (236 mg, 2,33 mmol, 3,00 equivalente) e DCM (10 ml). Cloreto de metanossulfonila (134 mg, 1,17 mmol, 1,50 equivalente) foi adicionado por

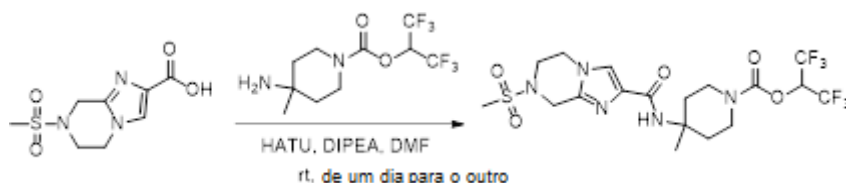
gotejamento a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada por 2 h a 0 °C e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 200 mg (77% de rendimento) de 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila. LCMS (ESI, m/z): 336 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



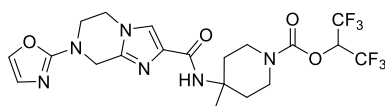
[00297] Um frasco foi carregado com 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (200 mg, 0,597 mmol, 1,00 equivalente), paládio em carbono (200 mg) e EtOAc (10 ml). O conteúdo do frasco foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, e os sólidos foram filtrados e descartados. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 100 mg (68% de rendimento) de ácido 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de 4-metil-4-(7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

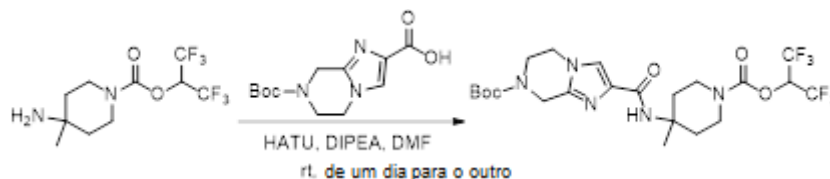


[00298] Um frasco foi carregado com ácido 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (100 mg, 0,408 mmol, 1,00 equivalente), HATU (155 mg, 0,408 mmol, 1,00 equivalente), DIPEA (158 mg, 1,22 mmol, 3,00 equivalente) e DMF (5 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (138 mg, 0,449 mmol, 1,10 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (200 mg) foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 135,5 mg (62% de rendimento) de 4-metil-4-(7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,48 (s, 1H), 6,89 (l, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,79 - 3,77 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,38 - 2,34 (m, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,53 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 536 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 28: 4-metil-4-(7-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

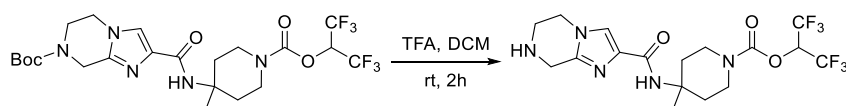


Etapa 1: Síntese de 2-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila



[00299] Um frasco foi carregado com ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol, 1,00 equivalente, preparado conforme descrito no Exemplo 22, Etapa 6), HATU (712 mg, 1,87 mmol, 1,00 equivalente), DIPEA (725 mg, 5,62 mmol, 3,00 equivalente) e DMF (10 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (577 mg, 1,87 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 910 mg (87% de rendimento) de 2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila. LCMS (ESI, *m/z*): 558 [M+H]<sup>+</sup>.

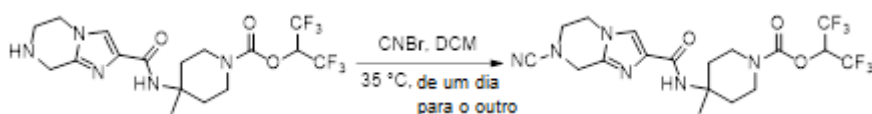
Etapa 2: Síntese de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00300] Um frasco foi carregado com 2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila (910 mg, 1,63 mmol, 1,00 equivalente) e DCM (10 ml). Ácido trifluoroacético (2 ml) foi adicionado por

gotejamento à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e o produto bruto foi dissolvida com DCM (20 ml). O valor de pH da solução foi ajustado a 8,0 com solução saturada de bicarbonato de sódio. A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 610 mg (82% de rendimento) de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, m/z): 458 [M+H]<sup>+</sup>.

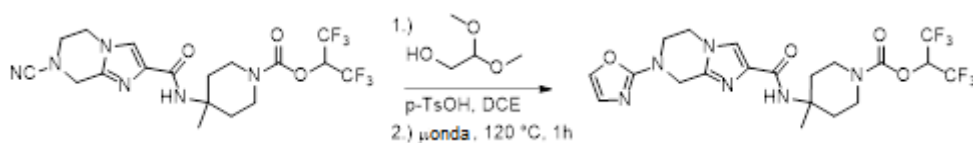
Etapa 3: Síntese de 4-(7-ciano-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00301] Um frasco foi carregado com 4-metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (610 mg, 1,33 mmol, 1,00 equivalente), brometo de cianogênio (424 mg, 4,00 mmol, 3,00 equivalente) e DCM (10 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 35 °C e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 500 mg (78% de rendimento) de 4-(7-ciano-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, m/z): 483 [M+H]<sup>+</sup>.

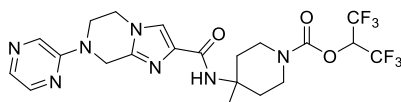


Etapa 4: Síntese de 4-metil-4-(7-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

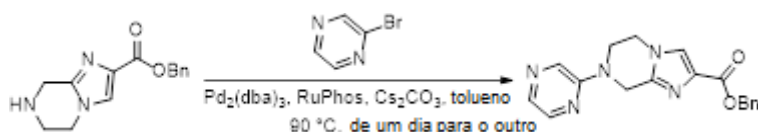


[00302] Um frasco foi carregado com 4-(7-ciano-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (160 mg, 0,332 mmol, 1,00 equivalente), ácido 4-metilbenzene-1-sulfônico (171 mg, 0,996 mmol, 3,00 equivalente) e DCE (5 ml). A mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente antes da adição de 2,2-dimetoxietan-1-ol (352 mg, 3,32 mmol, 10,0 equivalentes). A mistura de reação foi agitada por 30 min à temperatura ambiente e levada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) e água (10 ml), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido foi dissolvido com DCE (5 ml), e a solução resultante foi agitada por 1 h a 120 °C (micro-ondas) e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (120 mg) foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 28,0 mg (16% de rendimento) de 4-metil-4-(7-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 2H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,39 - 2,36 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,53 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 525  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 29: 4-metil-4-(7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

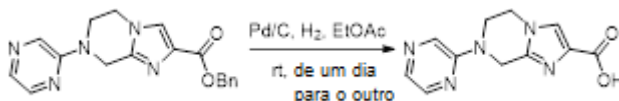


Etapa 1: Síntese de 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila



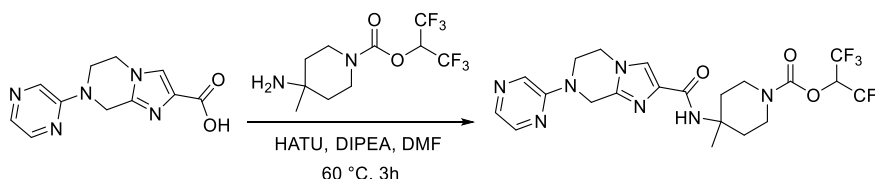
[00303] Um frasco foi carregado com 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (200 mg, 0,778 mmol, 1,00 equivalente), 2-bromopirazina (149 mg, 0,934 mmol, 1,20 equivalente), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (35,6 mg, 0,0389 mmol, 0,05 equivalente), diciclo-hexil(2',6'-di-isopropoxibifenil-2-il)fosfina (72,7 mg, 0,156 mmol, 0,20 equivalente), carbonato de cério (761 mg, 2,34 mmol, 3,00 equivalente) e tolueno (10 ml) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 90 °C e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 180 mg (69% de rendimento) de 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila. LCMS (ESI, m/z): 336 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de ácido 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico



[00304] Um frasco foi carregado com 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de benzila (180 mg, 0,537 mmol, 1,00 equivalente), paládio 10% em carvão ativado (180 ml) e EtOAc (10 ml). O conteúdo do frasco foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio (3 atm). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, e os sólidos foram filtrados e descartados. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 105 mg (80% de rendimento) de ácido 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

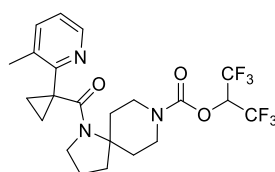
Etapa 3: Síntese de 4-metil-4-(7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



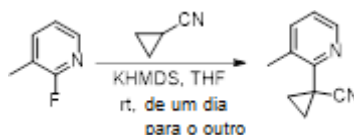
[00305] Um frasco foi carregado com ácido 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (105 mg, 0,428 mmol, 1,00 equivalente), HATU (163 mg, 0,428 mmol, 1,00 equivalente), DIPEA (166 mg, 1,28 mmol, 3,00 equivalente) e DMF (5 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente antes da adição de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (158 mg, 0,514 mmol, 1,20 equivalente). A mistura de reação foi agitada por 3 h a 60 °C e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (200 mg) foi purificado por HPLC preparatória para proporcionar 25,5 mg (11% de rendimento) de 4-metil-4-(7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetra-

hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,91 (l, 1H), 5,80 - 5,75 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,54 (s, 3H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 536  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 30: 1-(1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

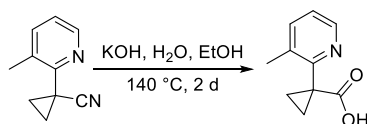


Etapa 1: Síntese de 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrila



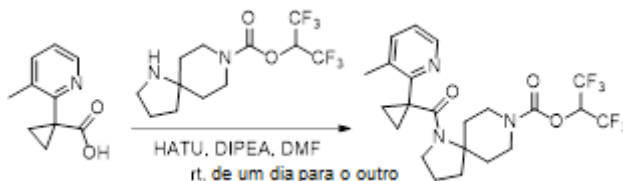
[00306] Um frasco foi carregado com ciclopropanocarbonitrila (1,00 g, 14,9 mmol, 1,50 equivalente) e THF (10 ml) sob atmosfera de nitrogênio. Potássio bis(trimetilsilil)amida (1 M em THF, 12,0 ml, 12,0 mmol, 1,20 equivalente) foi adicionada a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 h antes da adição de 2-fluoro-3-metilpiridina (1,11 g, 9,99 mmol, 1,00 equivalente). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 20 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 0,510 g (32% de rendimento) de 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 159  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntese de ácido 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico



[00307] Um frasco foi carregado com 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrila (0,510 g, 3,22 mmol, 1,00 equivalente), EtOH (10 ml), água (5 ml) e KOH (5,42 g, 96,6 mmol, 30,0 equivalentes). A mistura de reação foi agitada por 2 dias a 140 °C e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi diluída com ACN (30 ml), e os sólidos foram filtrados e descartados. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 0,400 g (bruto) de ácido 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 178  $[M+H]^+$ .

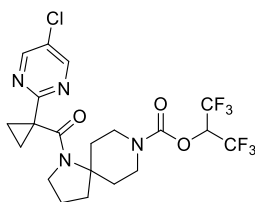
Etapa 3: Síntese de 1-(1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



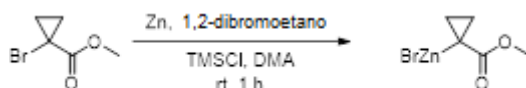
[00308] Um frasco foi carregado com ácido 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol, 1,00 equivalente), HATU (644 mg, 1,69 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (437 mg, 3,38 mmol, 3,00 equivalente), 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (415 mg, 1,24 mmol, 1,10 equivalente) e DMF (10 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 20 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 125,8 mg (16% de rendimento) de 1-(1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$

RMN: (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,36 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,26 - 4,05 (m, 2H), 3,18 - 2,81 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,20 (m, 6H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 494  $[M+H]^+$ .

Exemplo 31: 1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

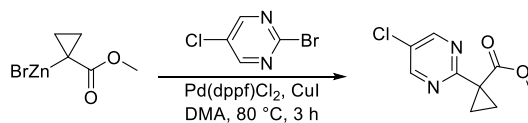


Etapa 1: Síntese de brometo de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinco(II)



[00309] Um frasco encaixado com um agitador magnético e lavado com nitrogênio foi carregado com poeira de zinco (0,813 g, 12,7 mmol, 2,00 equivalentes) e DMA (10 ml). 1,2-Dibromoetano (0,236 g, 1,27 mmol, 0,20 equivalente) foi adicionado lentamente, seguido por clorotrimetilsilano (0,137 g, 1,27 mmol, 0,20 equivalente). A reação foi agitada por 15 min à temperatura ambiente antes de adição por gotejamento de 1-bromociclopropano-1-carboxilato de metila (1,69 g, 9,44 mmol, 1,50 equivalente). A solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, rendendo solução 0,80 M de brometo de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinco(II) a ser usado bruto.

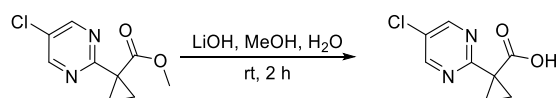
Etapa 2: Síntese de 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila



[00310] Um frasco foi carregado com 2-bromo-5-cloropirimidina (900 mg, 4,65 mmol, 1,00 equivalente), brometo de (1-

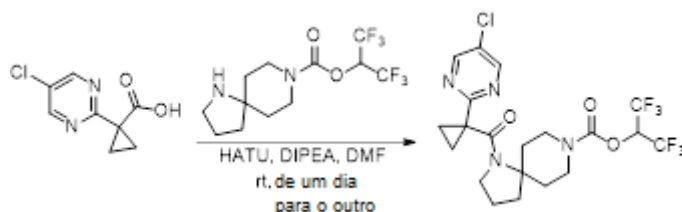
(metoxycarbonil)ciclopropil)zinco(II) (8,70 ml, 0,80 M em DMA, 6,96 mmol, 1,50 equivalente), dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio (335 mg, 0,460 mmol, 0,10 equivalente), iodeto de cobre(I) (89,1 mg, 0,470 mmol, 0,10 equivalente) e DMA (5 ml) sob nitrogênio. A solução resultante foi agitada por 3 h a 80 °C e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 760 mg (77% de rendimento) de 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila. LCMS (ESI, m/z): 213 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de ácido 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico



[00311] Um frasco foi carregado com 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (212 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente), LiOH (72,0 mg, 3,00 mmol, 3,00 equivalentes), MeOH (3 ml) e água (0,5 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 198 mg (bruto) de ácido 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 199 [M+H]<sup>+</sup>.

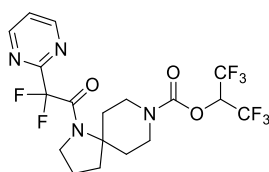
Etapa 4: Síntese de 1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



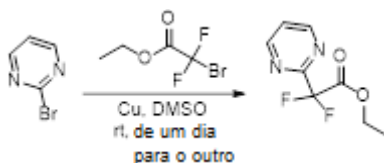
[00312] Um frasco foi carregado com ácido 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico (59,4 mg, 0,300 mmol, 1,00 equivalente), 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (100

mg, 0,300 mmol, 1,00 equivalente), HATU (171 mg, 0,450 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (116 mg, 0,900 mmol, 3,00 equivalentes) e DMF (5 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 75,7 mg (49% de rendimento) de 1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,57 (s, 2H), 5,89 - 5,69 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,46 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,09 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,40 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 32: 1-(2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



Etapa 1: Síntese de 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetato de etila

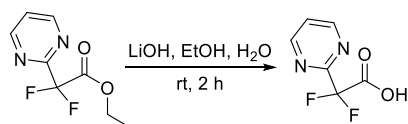


[00313] Um frasco foi carregado com 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etila (2,56 g, 12,6 mmol, 2,00 equivalentes), cobre (1,62 g, 25,3 mmol, 4,00 equivalentes) e DMSO (10 ml). A solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente antes da adição de 2-bromopirimidina (1,00 g, 6,29 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas,



lavadas com água (3 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 0,550 g (43% de rendimento) de 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetato de etila. LCMS (ESI, m/z): 203 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2: Síntese de ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acético**



[00314] Um frasco foi carregado com 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetato de etila (202 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalente), hidróxido de lítio (72,0 mg, 3,01 mmol, 3,00 equivalentes), EtOH (3 ml) e água (0,5 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 174 mg (bruto) de ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acético. LCMS (ESI, m/z): 175 [M+H]<sup>+</sup>.

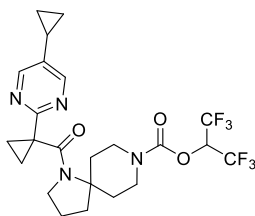
**Etapa 3: Síntese de 1-(2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila**



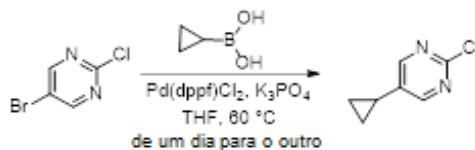
[00315] Um frasco foi carregado com ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acético (45,0 mg, 0,260 mmol, 1,00 equivalente), 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (86,4 mg, 0,260 mmol, 1,00 equivalente), HATU (147 mg, 0,390 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (100 mg, 0,770 mmol, 3,00 equivalentes) e DMF (5 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (3 x 10 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por

HPLC preparatória para fornecer 61,4 mg (48% de rendimento) de 1-(2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 7,48 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,31 - 4,08 (m, 2H), 3,73 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 4H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,58 - 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 491  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 33: 1-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

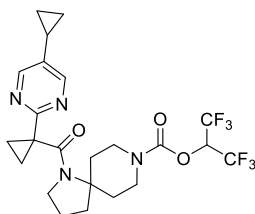


#### Etapa 1: Síntese de 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina



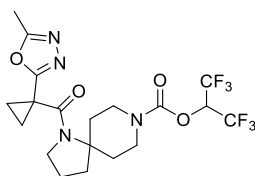
[00316] Um frasco foi carregado com 5-bromo-2-cloropirimidina (1,93 g, 9,98 mmol, 1,00 equivalente), ácido ciclopropilborônico (947 mg, 11,0 mmol, 1,10 equivalente), fosfato de potássio (6,36 g, 30,0 mmol, 3,00 equivalentes) e THF (30 ml). Dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio (1,46 g, 1,99 mmol, 0,200 equivalente) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio, e a solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 60 °C e bruscamente arrefecida com água (30 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 40 ml), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 500 mg (32% de rendimento) de 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 155  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntese de 1-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

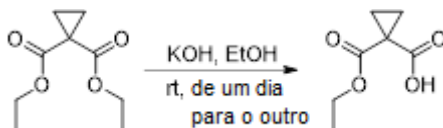


[00317] O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 31, Etapas 1 a 4, com o uso de 1-bromociclopropano-1-carboxilato de metila na Etapa 1 e 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina na Etapa 2 para fornecer 61,6 mg (32% de rendimento) de 1-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,40 (s, 2H), 6,24 - 6,09 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,20 - 2,96 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 4H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 521  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 34: 1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



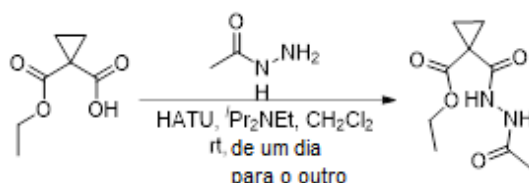
Etapa 1: Síntese de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico



[00318] Um frasco foi carregado com ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (10,0 g, 53,7 mmol, 1,00 equivalente), KOH (3,00 g, 53,7 mmol, 1,00 equivalente) e EtOH (100 ml). A mistura resultante foi agitada de um dia para o

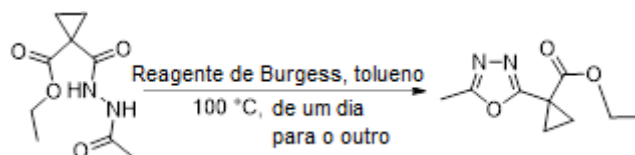
outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (100 ml) e extraído com éter dietílico (2 x 50 ml). O valor de pH da camada aquosa foi ajustado em 4 com HCl aquoso (1 M) e extraído com EtOAc (3 x 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (50 ml) e salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 6,60 g (bruto) de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 159 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de 1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila



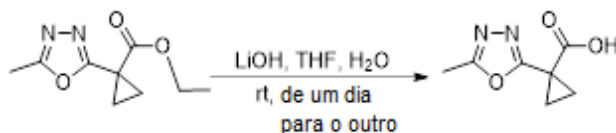
[00319] Um frasco foi carregado com ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (6,60 g, 40,0 mmol, 1,00 equivalente), HATU (22,8 g, 60,0 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (15,5 g, 120 mmol, 3,00 equivalentes), aceto-hidrazida (2,96 g, 40,0 mmol, 1,00 equivalente) e DCM (100 ml). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (60 ml). A mistura foi extraída com DCM (2 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por recristalização para fornecer 4,77 g (bruto) de 1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila. LCMS (ESI, m/z): 215 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila



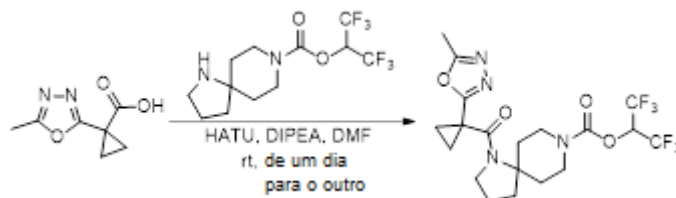
[00320] Um frasco foi carregado com 1-(2-acetil-hidrazina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (3,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equivalente), reagente de Burgess (10,0 g, 42,0 mmol, 3,00 equivalentes) e tolueno (100 ml). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi bruscamente arrefecido com água (50 ml), extraído com EtOAc (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 2,80 g (bruto) de 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila. LCMS (ESI, m/z): 197 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntese de ácido 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxílico



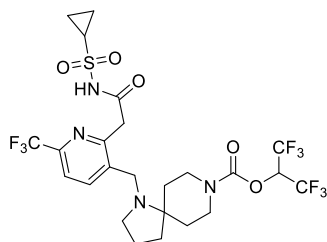
[00321] Um frasco foi carregado com 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etila (1,20 g, 6,12 mmol, 1,00 equivalente), LiOH (0,441 g, 18,4 mmol, 3,00 equivalentes), THF (10 ml) e água (2 ml). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi ajustado em pH 5 com HCl aquoso (1 M) e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 1,40 g (bruto) de ácido 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 5: Síntese de 1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

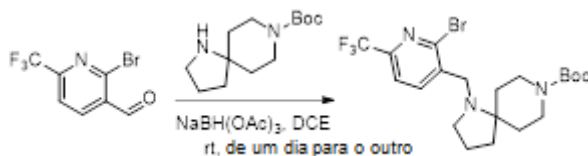


[00322] Um frasco foi carregado com ácido 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxílico (76,0 mg, 0,450 mmol, 1,00 equivalente), 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (150 mg, 0,450 mmol, 1,00 equivalente), HATU (256 mg, 0,675 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (174 mg, 1,35 mmol, 3,00 equivalentes) e DMF (5 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 27,5 mg (13% de rendimento) de 1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 4H), 1,48 - 1,30 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 485 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 35: 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

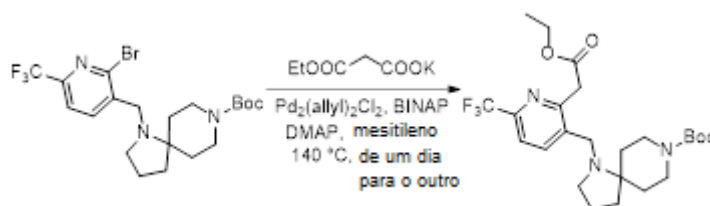


Etapa 1: Síntese de 1-((2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila



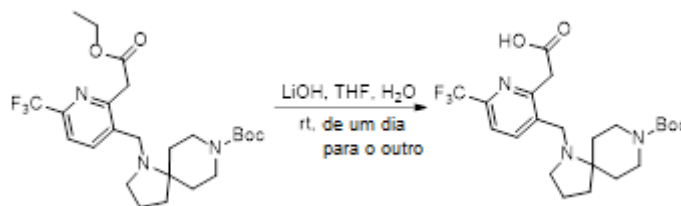
[00323] Um frasco foi carregado com 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina-3-carbaldeído (1,00 g, 3,94 mmol, 1,00 equivalente), 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila (1,23 g, 5,12 mmol, 1,30 equivalente) e DCE (20 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min antes da adição de triacetoxiboroidreto de sódio (2,52 g, 11,9 mmol, 3,00 equivalentes). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (100 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 100 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 100 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 1,00 g (53% de rendimento) de 1-((2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila. LCMS (ESI, *m/z*): 478 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de 1-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila



[00324] Um frasco foi carregado com 1-((2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila (1.000 mg, 2,09 mmol, 1,00 equivalente), mesitileno (8 ml), propanodioato de 1-etil 3-potássio (1430 mg, 8,40 mmol, 4,00 equivalentes), dímero de cloreto de alilpaládio (77,0 mg, 0,0840 mmol, 0,04 equivalente), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (392 mg, 0,630 mmol, 0,30 equivalente) e DMAP (64,0 mg, 0,520 mmol, 0,25 equivalente) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada por 6 h a 140 °C e bruscamente arrefecida com água (50 ml). A solução resultante foi extraída com EtOAc (2 x 80 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 240 mg (24% de rendimento) de 1-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila. LCMS (ESI, *m/z*): 486 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de ácido 2-(3-((8-(*t*-butoxicarbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acético

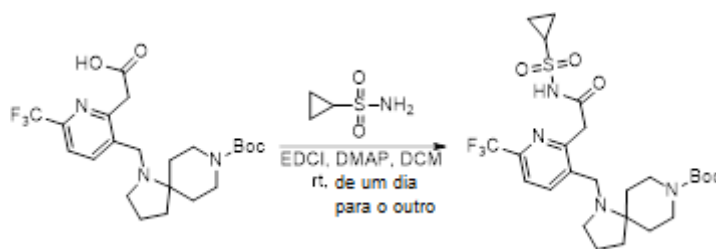


[00325] Um frasco foi carregado com 1-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila (230 mg, 0,470 mmol, 1,00 equivalente), LiOH (57,0 mg, 2,38 mmol, 5,00 equivalentes), THF (5 ml) e água (5 ml). A solução resultante foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. O valor de pH da solução foi ajustado em 5 com HCl aquoso (1 M). A solução resultante foi extraída com DCM (2 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer



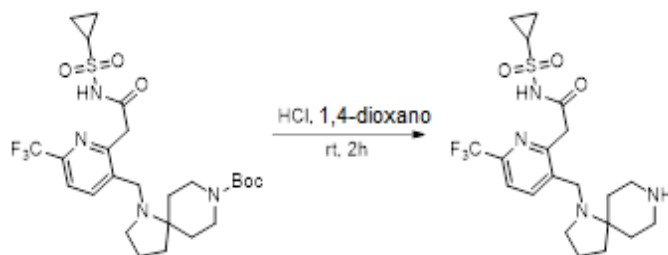
200 mg (92% de rendimento) de ácido 2-(3-((8-(*t*-butoxicarbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acético. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 458 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntese de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila



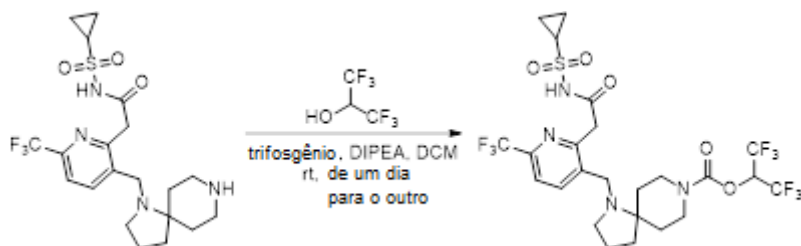
[00326] Um frasco foi carregado com ácido 2-(3-((8-(*t*-butoxicarbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acético (200 mg, 0,440 mmol, 1,00 equivalente), ciclopropanossulfonamida (106 mg, 0,870 mmol, 2,00 equivalentes), EDCI (252 mg, 1,31 mmol, 3,00 equivalentes), DMAP (107 mg, 0,880 mmol, 2,00 equivalentes) e DCM (10 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (30 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (2 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 50 mg (20% de rendimento) de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 561 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 5: Síntese de 2-(3-((1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(ciclopropilsulfonil)acetamida



[00327] Um frasco foi carregado com 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butila (50,0 mg, 0,0900 mmol, 1,00 equivalente), HCl concentrado (2 ml) e 1,4-dioxano (10 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 41,0 mg (quantitativo) de 2-(3-((1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(ciclopropilsulfonil)acetamida. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 461  $[M+H]^+$ .

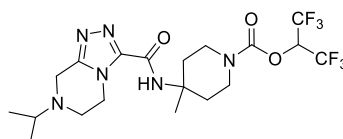
Etapa 6: Síntese de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



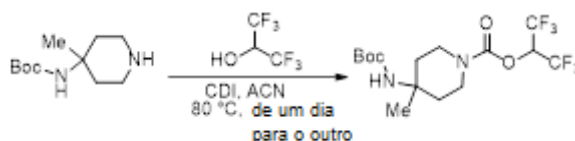
[00328] Um frasco de fundo redondo foi carregado com trifosgênio (13,0 mg, 0,040 mmol, 0,50 equivalente), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (30,0 mg, 0,180 mmol, 2,00 equivalentes) e DCM (10 ml). DIPEA (34,0 mg, 0,260 mmol, 3,00 equivalentes) foi adicionado por gotejamento a 0 °C, e a solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente antes da adição de 2-(3-((1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(ciclopropilsulfonil)acetamida (41,0 mg, 0,090 mmol, 1,00 equivalente). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e

bruscamente arrefecida com água (20 ml). A solução resultante foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto (100 mg) foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 4,7 mg (8% de rendimento) de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 6,13 - 6,12 (m, 1H), 4,24 - 4,68 (m, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,02 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,31 - 2,05 (m, 4H), 1,77 - 1,31 (m, 6H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 1,02 - 1,95 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 655 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 36: 4-(7-isopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



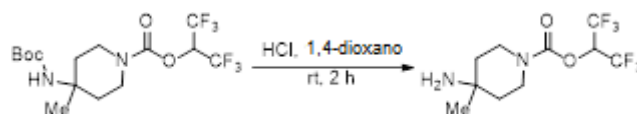
Etapa 1: Síntese de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00329] Um frasco foi carregado com N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butila (8,00 g, 37,3 mmol, 1,00 equivalente), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (75,4 g, 449 mmol, 12,0 equivalentes), N,N-carbonildi-imidazol (9,08 g, 56,0 mmol, 1,50 equivalente) e ACN (100 ml). A solução resultante foi agitada por 48 horas a 80 °C e bruscamente arrefecida com água (50 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 x 150 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com

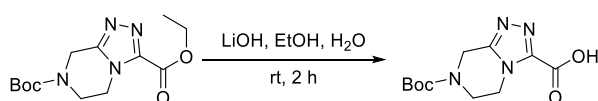
água (3 x 50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 11,4 g (75% de rendimento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, *m/z*): 409 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Síntese de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



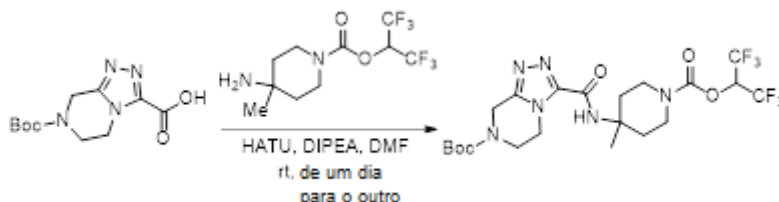
[00330] Um frasco foi carregado com 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (4,12 g, 10,1 mmol, 1,00 equivalente), HCl concentrado (4 ml) e 1,4-dioxano (15 ml). A solução resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 3,11 g (quantitativo) de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI, *m/z*): 309 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Síntese de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-3-carboxílico



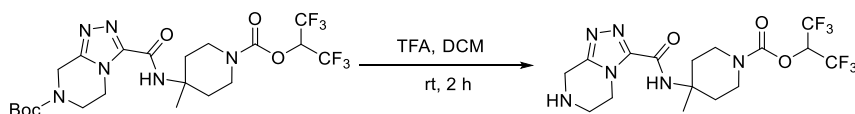
[00331] Um frasco foi carregado com 5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-3,7(8H)-dicarboxilato de 7-(*t*-butil) 3-etila (3,00 g, 10,1 mmol, 1,00 equivalente), LiOH (1,21 g, 30,3 mmol, 3,00 equivalentes), EtOH (20 ml) e água (2 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2,70 g (bruto) de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-3-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 269 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Síntese de 3-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila



[00332] Um frasco foi carregado com ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxílico (2,70 g, 10,1 mmol, 1,00 equivalente), 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (3,11 g, 10,1 mmol, 1,00 equivalente), HATU (5,76 g, 15,2 mmol, 1,50 equivalente), DIPEA (5,21 g, 40,4 mmol, 4,00 equivalentes) e DMF (50 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com água (20 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 50 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de gel de sílica para fornecer 4,33 g (77% de rendimento) de 3-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila. LCMS (ESI, *m/z*): 559 [M+H]<sup>+</sup>.

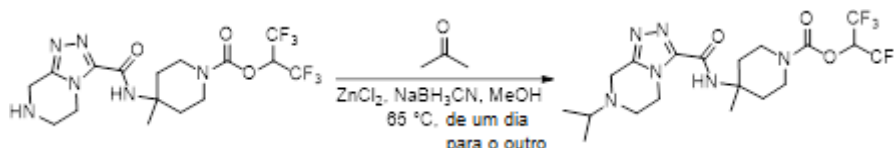
Etapa 5: Síntese de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



[00333] Um frasco foi carregado com 3-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-di-

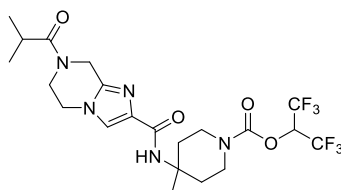
hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *t*-butila (1,00 g, 1,79 mmol, 1,00 equivalente), TFA (3 ml) e DCM (15 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 0,553 g (bruto) de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 459  $[M+H]^+$ .

Etapa 6: Síntese de 4-(7-isopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

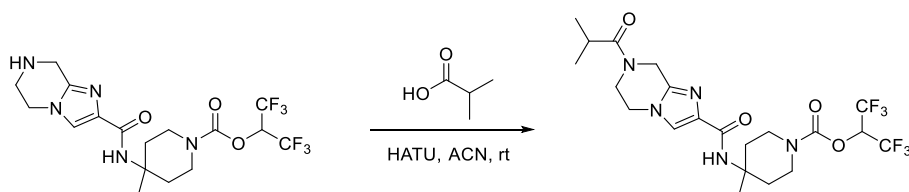


[00334] Um frasco foi carregado com 4-metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (100 mg, 0,218 mmol, 1,00 equivalente), propan-2-ona (126 mg, 2,18 mmol, 10,00 equivalentes), clorozinco (44,5 mg, 0,327 mmol, 1,50 equivalente), MeOH (15 ml) e cianoboroidreto de sódio (41,2 mg, 0,654 mmol, 3,00 equivalentes). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 65 °C, bruscamente arrefecida com água (10 ml), extraída com DCM (3 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória para fornecer 75,6 mg (69% de rendimento) de 4-(7-isopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 6,22 - 6,01 (m, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 3,51 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 3H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,15 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 501  $[M+H]^+$ .

Exemplo 37: 4-(7-isobutiril-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

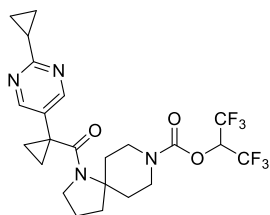


Etapa 1: Síntese de 4-(7-isobutiril-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila

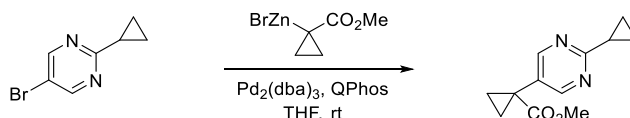


[00335] Um frasco foi carregado com 4-metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de [2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etila] (75 mg, 0,16 mmol, Exemplo 28), ACN (0,75 ml) e HATU (71,7 mg, 0,19 mmol), antes da adição de ácido 2-metilpropanoico (22,8 ul, 0,25 mmol) e DIPEA (0,10 ml, 0,58 mmol), respectivamente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e purificada por cromatografia em coluna para proporcionar 79 mg (91% de rendimento) de 4-(7-isobutiril-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,74 (hept,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-4,20 (m, 6H), 3,25-3,40 (m, 2H), 2,84 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 2,34 (d,  $J = 13,8$  Hz, 2H), 1,57-1,77 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,17 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplo 38: 1-(1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



**Etapa 1: Síntese de 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila**

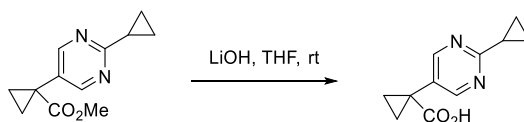


[00336] Um frasco foi carregado com poeira de zinco (50 g) e HCl (100 ml, 0,1 M). A suspensão foi agitada por 2 a 3 minutos, e os sólidos foram filtrados e lavados com água (100 ml), EtOH(100 ml) e éter dietílico (100 ml). A poeira de zinco foi seca sob alto vácuo a 110 °C por 18 h. A um frasco seco por chama com barra de agitação, foi adicionado zinco ativado (380 mg, 5,90 mmol), seguido por THF (10,5 ml). Bromo (0,040 ml, 0,78 mmol) foi adicionado por seringa em uma porção. À solução resultante, foi adicionado carboxilato de 1-bromociclopropano (2,1 ml, 19,5 mmol) por adição por gotejamento. A mistura foi aquecida a 55 a 62 °C (interno) por 3,5 h. A solução resultante foi resfriada à rt e os sólidos foram deixados assentar. A um frasco seco em forno, foi adicionado Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45,9 mg, 0,050 mmol), QPhos (35,6 mg, 0,050 mmol) e 5-bromo-2-ciclopropil-pirimidina (68,0 µl, 2,51 mmol). Sob uma atmosfera de nitrogênio, THF (11,5 ml) foi adicionado, seguido por adição por gotejamento de bromo-(1-metoxycarbonilciclopropil)zinco (18,5 ml, 3,7 mmol) durante 5 minutos. A solução subsequente foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 1,5 h. A reação foi bruscamente arrefecida com NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado (5 ml) e adicionalmente diluída com NH<sub>4</sub>Cl aquoso (30 ml) e EtOAc (60 ml). Os produtos orgânicos foram extraídos (2 x 60 ml EtOAc), secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, decantados e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna para proporcionar 511 mg (94 % de rendimento) de 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-



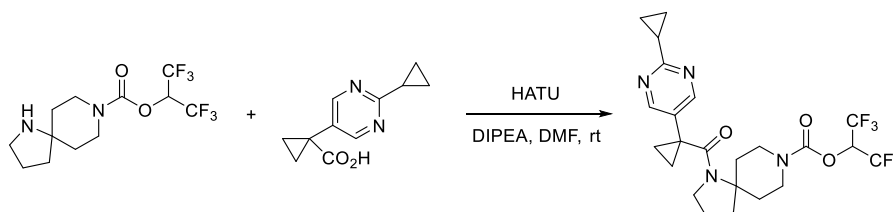
il)ciclopropano-1-carboxilato de metila.  $^1\text{H}$  RMN [400 MHz, Clorofórmio-*d*]  $\delta$  8,51 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2H), 3,64 (d,  $J = 1,8$  Hz, 3H), 2,20-2,35 (m, 1H), 1,68 (t,  $J = 2,5$  Hz, 3H), 0,82-1,39 (m, 6H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 219  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Síntese de ácido 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxílico



[00337] Um frasco contendo 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (511 mg, 2,34 mmol) foi carregado com THF (7,0 ml) e LiOH aquoso 5 M (2,4 ml, 12 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, em cujo ponto a mistura de reação foi diluída com água (3,0 ml) e EtOAc (3,0 ml). O pH da camada orgânica foi ajustado em 2 com HCl aquoso (1 M). A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 20 ml), e os produtos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, decantados e concentrados para proporcionar 345 mg (bruto) de ácido 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 205  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

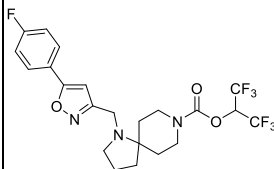
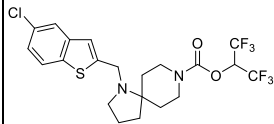
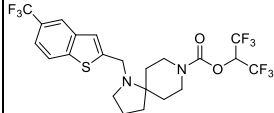
Etapa 3: Síntese de 1-(1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila



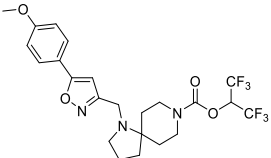
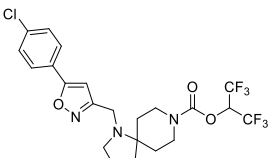
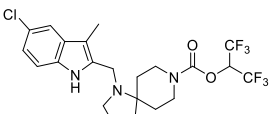
[00338] Um frasco foi carregado com 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila (75 mg, 0,22 mmol), ácido 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropanocarboxílico (50,4 mg, 0,25 mmol), HATU (102,3 mg, 0,27 mmol), DIPEA (0,10 ml, 0,57 mmol) e DMF (1,0 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. A solução resultante foi

diluída com DMF (2,0 ml) e purificado por HPLC preparatória para fornecer 71 mg (62 % de rendimento) de 1-(1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,37 (s, 2H), 5,82 – 5,67 (m, 1H), 4,25–4,07 (m, 2H), 3,38–3,24 (m, 2H), 3,12 – 2,84 (m, 4H), 2,29–2,17 (m, 1H), 1,98–1,70 (m, 4H), 1,52–1,42 (m, 2H), 1,33 (t,  $J$  = 10,7 Hz, 2H), 1,23 – 1,00 (m, 6H). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 521  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Exemplos 39 a 229: Os Exemplos 39 a 229 foram preparados por procedimentos similares conforme descrito nos Exemplos 1 a 38.

| Exemplo | Nome                                                                                | Estrutura                                                                                                                      | RMN (RMN de $^1\text{H}$ , 300 MHz ou 400 MHz, clorofórmio- <i>d</i> )                                                                                                                                                                                                                                                             | MS<br>[M+H] $^+$ |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 39      |    | 1-((5-(4-Fluorofenil)isoxazol-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila        | $\delta$ 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,76 – 5,62 (m, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,01 – 2,81 (m, 2H), 2,78 – 2,65 (m, 2H), 1,82 – 1,60 (m, 6H), 1,47 – 1,35 (m, 2H)                                                                                                                        | 510              |
| 40      |   | 1-((5-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,75 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 1,83 – 1,70 (m, 4H), 1,53 – 1,39 (m, 4H)                                                                                                          | 515              |
| 41      |  | 1-((5-(Trifluorometil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,16 – 7,03 (m, 1H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 15,9 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,01 – 2,82 (m, 2H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 1,87 – 1,68 (m, 4H), 1,71 – 1,55 (m, 2H) | 549              |

|    |  |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 42 |  | 1-((3-Chlorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,26 – 4,06 (m, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,01 – 2,70 (m, 4H), 1,85 – 1,58 (m, 6H), 1,50 – 1,40 (m, 2H)                                                                       | 515 |
| 43 |  | 1-((3-Metilbenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 5,84 – 5,75 (m, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,11 – 2,94 (m, 2H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,93 – 1,70 (m, 6H), 1,70 – 1,46 (m, 2H) | 495 |
| 44 |  | 1-((4-Chlorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,56 (s, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 2H), 2,99 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,68 (m, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 4H), 1,66 – 1,53 (m, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 2H)               | 515 |
| 45 |  | 1-((4-Cloro-1H-indol-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila       | $\delta$ 8,06 (s, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,98 – 6,96 (m, 2H), 5,77 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,01 – 2,65 (m, 4H), 1,91 – 1,64 (m, 6H), 1,53 – 1,32 (m, 2H)                                           | 498 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 46 |    | 1-((5-(4-Metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,80 – 7,69 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,88 – 5,69 (m, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 3H), 3,81 – 3,65 (m, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,92 – 2,75 (m, 2H), 2,00 – 1,80 (m, 4H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,54 (s, 2H) | 522 |
| 47 |   | 1-((5-(4-Clorofenil)isoxazol-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 7,78 – 7,67 (m, 2H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,84 – 5,70 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,08 – 2,88 (m, 2H), 2,81 (dt, J = 6,8, 3,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,66 (m, 6H), 1,57 – 1,43 (m, 2H)                                | 526 |
| 48 |  | 1-((5-Cloro-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 8,20 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 5,74 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,03 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,68 – 2,49 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,83 – 1,60 (m, 6H), 1,50 – 1,39 (m, 2H)               | 511 |

|    |  |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 49 |  | 1-((2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila   | $\delta$ 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 5,70 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,03 – 2,85 (m, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 4H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,41 (m, 2H) | 524 |
| 50 |  | 4-Metil-4-(metil((3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)metil)amino)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 1H), 3,80 – 3,62 (m, 4H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 3H), 1,99 – 1,84 (m, 2H), 1,46 – 1,29 (m, 2H), 1,02 – 0,92 (m, 3H)       | 483 |
| 51 |  | 2-((5-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,57 – 3,41 (m, 4H), 2,81 – 2,67 (m, 2H), 2,56 – 2,42 (m, 2H), 1,75 – 1,70 (m, 2H), 1,68 – 1,54 (m, 4H)                                                        | 515 |

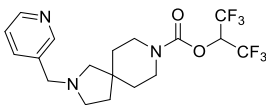
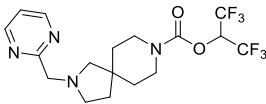
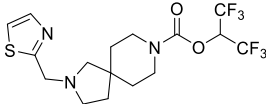
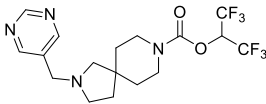
|    |  |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 52 |  | 1-((5-Fluoro-1H-indol-2-yl)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,45 (s, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87 – 5,72 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 3,12 – 2,93 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 4H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H)               | 482 |
| 53 |  | 1-((7-Metoxi-1H-indol-2-yl)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,59 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,07 – 6,94 (m, 1H), 6,69 – 6,57 (m, 1H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,10 – 2,91 (m, 2H), 2,79 – 2,66 (m, 2H), 1,92 – 1,68 (m, 6H), 1,58 – 1,42 (m, 2H) | 493 |
| 54 |  | 1-(Quinolin-2-ilmetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 8,07 – 7,92 (m, 2H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 5,76 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,76 – 2,61 (m, 2H), 1,87 – 1,54 (m, 6H), 1,54 – 1,42 (m, 2H)                             | 476 |

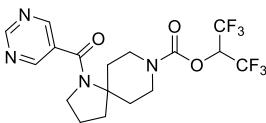
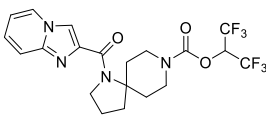
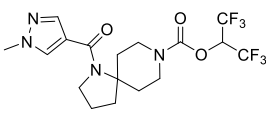
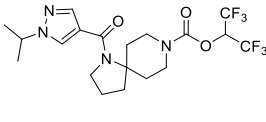
|    |  |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 55 |  | 1-((6-Cloroquinolin-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 7,98 – 7,92 (m, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 5,74 – 5,61 (m, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 1,86 – 1,63 (m, 6H), 1,52 – 1,38 (m, 2H)        | 510 |
| 56 |  | 1-((6-Fluoroquinolin-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,10 – 7,98 (m, 2H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 5,84 – 5,70 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13 – 2,93 (m, 2H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 1,98 – 1,71 (m, 6H), 1,64 – 1,47 (m, 2H)                      | 494 |
| 57 |  | 1-((8-Cloroquinolin-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 8,18 – 8,08 (m, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 5,83 – 5,72 (m, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,12 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 6H), 1,60 – 1,49 (m, 2H) | 510 |



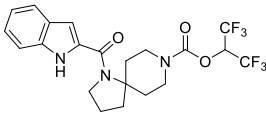
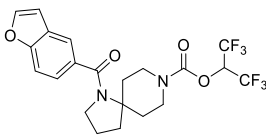
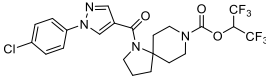
|    |  |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 58 |  | 1-((5-Fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,82 – 6,73 (m, 1H), 5,69 (pd, J = 6,2, 1,3 Hz, 1H), 4,23 – 4,04 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,01 – 2,80 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84 – 1,58 (m, 6H), 1,49 – 1,34 (m, 2H) |     |
| 59 |  | 1-(6-Metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 5,75 – 5,60 (m, 1H), 4,21 – 4,05 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 3,04 – 2,88 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,47 – 1,34 (m, 2H)     | 508 |
| 60 |  | 1-(6-Clorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 4,33 – 4,12 (m, 2H), 4,00 – 3,82 (m, 2H), 3,26 – 2,93 (m, 4H), 2,22 – 1,90 (m, 4H), 1,57 – 1,38 (m, 2H)                     | 529 |

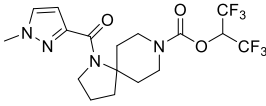
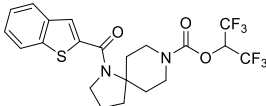
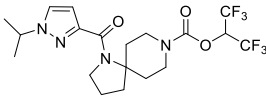
|    |  |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 61 |  | 1-((5-Metilbenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila       | $\delta$ 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,10 – 2,92 (m, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,91 – 1,77 (m, 4H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H) | 495 |
| 62 |  | 4-(((5-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)(metil)amino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,72 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 4H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,49 – 1,32 (m, 2H), 0,95 (s, 3H)                                                        | 503 |
| 63 |  | 1-(3,5,7-Trimetil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila      | $\delta$ 8,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,87 – 5,69 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,15 – 2,98 (m, 2H), 2,46 – 2,40 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 2H)   | 520 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                           |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 64 |    | 2-(Piridin-3-ilmetil)-<br>2,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-8-carboxilato de<br>1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila   | $\delta$ 8,30 - 8,72 (m, 2H),<br>7,55 - 7,80 (m, 1H), 7,20 -<br>7,30 (m, 1H), 5,65 - 5,89<br>(m, 1H), 3,30 - 3,75 (m,<br>6H), 2,50 - 2,80 (m, 2H),<br>2,25 - 2,50 (m, 2H), 1,50 -<br>1,80 (m, 6H)                         | 426 |
| 65 |    | 2-(Pirimidin-2-ilmetil)-<br>2,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-8-carboxilato de<br>1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila | $\delta$ 8,65 - 8,82 (m, 2H),<br>7,12 - 7,28 (m, 1H), 5,65 -<br>5,89 (m, 1H), 3,88 - 4,02<br>(s, 2H), 3,38 - 3,62 (m,<br>4H), 2,74 - 2,90 (m, 2H),<br>2,50 - 2,72 (m, 2H), 1,72 -<br>1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,72<br>(m, 4H) | 427 |
| 66 |  | 2-(Tiazol-2-ilmetil)-<br>2,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-8-carboxilato de<br>1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila    | $\delta$ 7,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H),<br>7,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H),<br>5,65 - 5,90 (m, 1H), 3,95<br>(s, 2H), 3,40 - 3,62 (m,<br>4H), 2,74 - 3,00 (m, 2H),<br>2,46 - 2,70 (m, 2H), 1,50 -<br>1,85 (m, 6H)                      | 432 |
| 67 |  | 2-(Pirimidin-5-ilmetil)-<br>2,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-8-carboxilato de<br>1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila | $\delta$ 9,12 (s, 1H), 8,72 (s,<br>2H), 5,58 - 5,89 (m, 1H),<br>3,40 - 3,70 (m, 6H), 2,50 -<br>2,72 (m, 2H), 2,38 - 2,46<br>(m, 2H), 1,70 - 1,80 (m,<br>2H), 1,55- 1,65 (m, 4H)                                           | 427 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 68 |    | 1-(Pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila             | $\delta$ 9,25 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 5,73 - 5,80 (m, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 - 3,17 (m, 4H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,95 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)                                                                            | 441 |
| 69 |    | 1-(Imidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 6,86 - 6,89 (m, 1H), 5,73 - 5,80 (m, 1H), 4,12 - 4,24 (m, 4H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 1,95 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H) | 479 |
| 70 |  | 1-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,94 - 3,21 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 4H), 1,37 - 1,43 (m, 2H)                                                                                   | 443 |
| 71 |  | 1-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 2H), 3,80 - 3,84 (m, 2H), 2,94 - 3,22 (m, 4H), 1,92 - 2,09 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,42 - 1,48 (m, 2H)                                                       | 471 |

|    |  |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 72 |  | 1-(1-Fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,84 - 3,88 (m, 2H), 2,95 - 3,22 (m, 4H), 1,93 - 2,15 (m, 4H), 1,44 - 1,50 (m, 2H) | 505 |
| 73 |  | 2-(Piridin-2-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila             | $\delta$ 8,43 - 8,60 (m, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 1H), 7,00 - 7,22 (m, 1H), 5,60 - 5,85 (m, 1H), 3,60 - 3,89 (m, 2H), 3,30 - 3,68 (m, 4H), 2,55 - 2,80 (m, 2H), 2,30 - 2,55 (m, 2H), 1,50 - 1,80 (m, 6H)             | 426 |
| 74 |  | 2-(Pirimidin-4-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila           | $\delta$ 9,15 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,65 - 5,88 (m, 1H), 3,65 - 3,95 (m, 2H), 3,35 - 3,65 (m, 4H), 2,65 - 2,96 (m, 2H), 2,38 - 2,65 (m, 2H), 1,50 - 1,92 (m, 6H)                               | 427 |
| 75 |  | 1-(Benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,23 (m, 4H), 2,97 - 3,21 (m, 4H), 1,95 - 2,14 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)                                             | 496 |

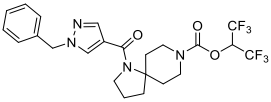
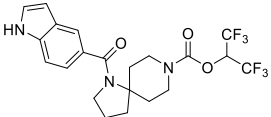
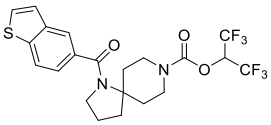
|    |                                                                                     |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 76 |    | 1-(1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                    | $\delta$ 9,26 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,73 - 5,83 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 2H), 4,01 - 4,05 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 1,99 - 2,14 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H) | 478 |
| 77 |   | 1-(Benzofuran-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                  | $\delta$ 7,67 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,46 - 3,50 (m, 2H), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,50 - 1,55 (m, 2H)                                | 479 |
| 78 |  | 1-(1-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,29 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 5,70 - 5,83 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,83 - 3,87 (m, 2H), 2,95 - 3,21 (m, 4H), 1,93 - 2,12 (m, 4H), 1,44 - 1,50 (m, 2H)                                                                               | 539 |

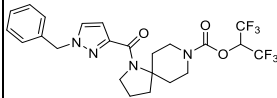
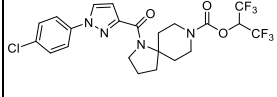
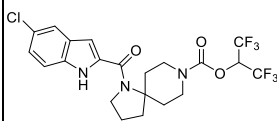
|    |                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 79 |    | 1-(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,15 - 4,22 (m, 2H), 3,96 - 4,01 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,95 - 3,09 (m, 2H), 1,84 - 2,06 (m, 4H), 1,41 - 1,55 (m, 2H)                                                       | 443 |
| 80 |    | 1-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila        | $\delta$ 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 5,73 - 5,79 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,93 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)                                       | 495 |
| 81 |  | 1-(1-Isopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,14 - 4,22 (m, 2H), 4,00 - 4,04 (m, 2H), 3,16 - 3,25 (m, 2H), 2,95 - 3,09 (m, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,98 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,48 - 1,59 (m, 2H) | 471 |

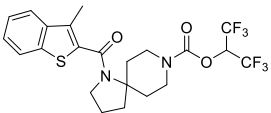
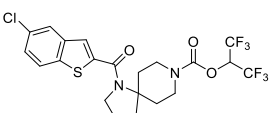
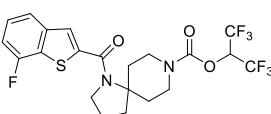
|    |  |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 82 |  | 1-(1-Fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,70 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 4,13 - 4,25 (m, 4H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,47 - 1,53 (m, 2H)      | 505 |
| 83 |  | 1-(Benzofuran-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,15 - 3,21 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 1,94 - 2,13 (m, 4H), 1,46 - 1,53 (m, 2H) | 479 |
| 84 |  | 1-(Benzo[d]oxazol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 5,74 - 5,81 (m, 1H), 4,23 - 4,28 (m, 2H), 4,15 - 4,19 (m, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)                           | 480 |

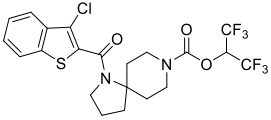
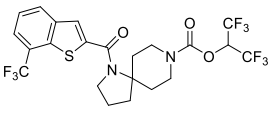
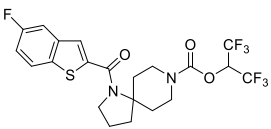
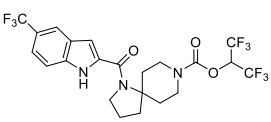


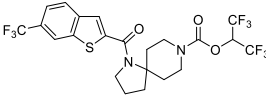
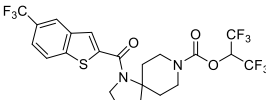
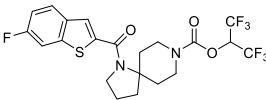
|    |  |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 85 |  | 1-(Imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,96 - 3,20 (m, 4H), 2,02 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)                      | 479 |
| 86 |  | 1-(Benzo[d]tiazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 9,06 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 4,47 - 4,51 (m, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,02 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H) | 496 |
| 87 |  | 1-(Benzo[d]oxazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,12 (m, 2H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,50 - 1,56 (m, 2H) | 480 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 88 |    | 1-(1-Benzil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 3H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14 - 4,22 (m, 2H), 3,76 - 3,80 (m, 2H), 2,94 - 3,20 (m, 4H), 2,00 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,97 (m, 2H), 1,40 - 1,46 (m, 2H)             | 519 |
| 89 |   | 1-(1H-indol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 7,87 - 7,89 (m, 2H), 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 1,81 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H)   | 478 |
| 90 |  | 1-(Benzo[b]tiofeno-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 8,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99 - 7,26 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,73 - 5,82 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 1,98 - 2,10 (m, 2H), 1,81 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,79 (m, 2H) | 495 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 91 |    | 1-(1-Benzil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 7,32 - 7,38 (m, 4H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 - 4,24 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 2H), 3,15 - 3,20 (m, 2H), 2,96 - 3,11 (m, 2H), 1,99 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 2H), 1,47 - 1,51 (m, 2H)             | 519 |
| 92 |   | 1-(1-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 4,11 - 4,13 (m, 2H), 3,16 - 3,26 (m, 2H), 2,98 - 3,12 (m, 2H), 2,03 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 1,47 - 1,54 (m, 2H) | 539 |
| 93 |  | 1-(5-Cloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 9,50 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,62 - 5,90 (m, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 3,85 - 4,12 (m, 2H), 2,92 - 3,30 (m, 4H), 1,90 - 2,20 (m, 4H), 1,42 - 1,52 (m, 2H)                                                     | 512 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 94 |    | 1-(3-Metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 7,80 - 7,90 (m, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 5,70 - 5,86 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,12 - 3,28 (m, 2H), 2,92 - 3,12 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (s, 3H), 2,00 - 2,18 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,40 - 1,62 (m, 2H) | 509 |
| 95 |   | 1-(5-Clorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 2H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)                                  | 529 |
| 96 |  | 1-(7-Fluorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,00 - 7,15 (m, 1H), 5,68 - 5,85 (m, 1H), 4,12 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 2H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 2,92 - 3,10 (m, 2H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)                           | 513 |

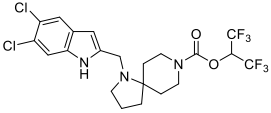
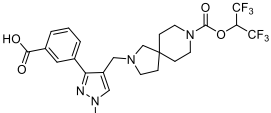
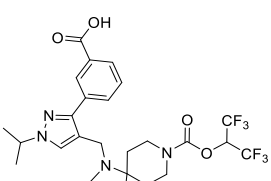
|     |                                                                                     |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 97  |    | 1-(3-Clorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 7,72 - 8,00 (m, 2H), 7,40 - 7,65 (m, 2H), 5,60 - 6,00 (m, 1H), 4,00 - 4,38 (m, 2H), 3,40 - 3,70 (m, 2H), 2,82 - 3,35 (m, 4H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 1,50 - 1,65 (m, 2H)                                    | 529 |
| 98  |    | 1-(7-(Trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,85 - 8,10 (m, 1H), 7,58 - 7,85 (m, 2H), 7,35 - 7,55 (m, 1H), 5,60 - 5,92 (m, 1H), 4,10 - 4,32 (m, 2H), 3,80 - 4,05 (m, 2H), 2,85 - 3,40 (m, 4H), 1,90 - 2,30 (m, 4H), 1,45 - 1,58 (m, 2H)                                    | 563 |
| 99  |  | 1-(5-Fluorobenzo[b]tiofen-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 7,70 - 7,90 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,05 - 7,22 (m, 1H), 5,50 - 6,00 (m, 1H), 4,05 - 4,40 (m, 2H), 3,70 - 4,05 (m, 2H), 2,82 - 3,38 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,40 - 1,58 (m, 2H) | 513 |
| 100 |  | 1-(5-(Trifluorometil)-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila       | $\delta$ 9,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,40 - 7,59 (m, 2H), 6,80 - 7,00 (m, 1H), 5,65 - 5,95 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 2,95 - 3,35 (m, 4H), 1,90 - 2,22 (m, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 2H)                             | 546 |

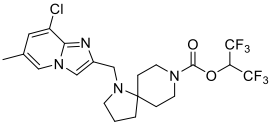
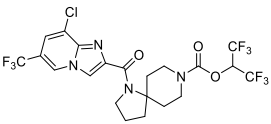
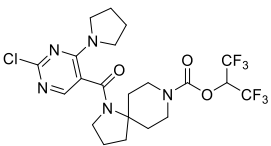
|     |                                                                                     |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                           |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 101 |    | 1-(6-(Trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 1H), 7,52 - 7,70 (m, 2H), 5,65 - 5,88 (m, 1H), 4,13 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 2H), 2,92 - 3,25 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,40 - 1,52 (m, 2H)        | 563 |
| 102 |    | 1-(5-(Trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,10 (s, 1H), 7,80 - 8,00 (m, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 2H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,10 - 4,33 (m, 2H), 3,85 - 4,00 (m, 2H), 2,90 - 3,30 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)        | 563 |
| 103 |  | 1-(6-Fluorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila           | $\delta$ 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,05 - 7,20 (m, 1H), 5,62 - 5,90 (m, 1H), 4,10 - 4,30 (m, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 2H), 2,88 - 3,30 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H) | 512 |

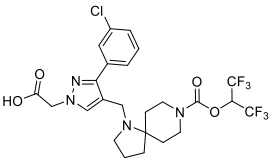
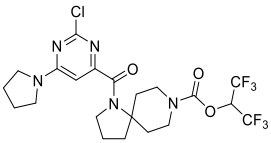
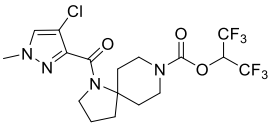
|     |  |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 104 |  | 1-(5-Fluoro-3-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,60 (s, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 6,85 - 7,00 (m, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 4,08 - 4,30 (m, 2H), 3,45 - 3,68 (m, 2H), 2,90 - 3,30 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H) | 510 |
| 105 |  | 1-(7-Chlorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila   | $\delta$ 7,70 - 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,12 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 2H), 2,92 - 3,28 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 1,45 - 1,57 (m, 2H).              | 529 |
| 106 |  | 2-(Piridazin-4-ilmetil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                  | $\delta$ 9,12 - 9,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,68 - 5,81 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 2H), 2,57 - 2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,63 - 1,80 (m, 6H).                                                 | 427 |
| 107 |  | 1-(5-Fluoro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 9,48 (s, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 6,94 - 7,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,68 - 5,90 (m, 1H), 4,13 - 4,31 (m, 2H), 3,89 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 3,24 (m, 4H), 1,90 - 2,24 (m, 4H), 1,40 - 1,52 (m, 2H)                      | 496 |

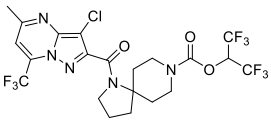
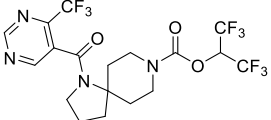
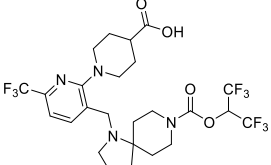
|     |  |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 108 |  | 1-(7-Metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 9,22 (s, 1H), 7,38 - 7,60 (m, 1H), 6,94 - 7,18 (m, 2H), 6,78 - 6,94 (m, 1H), 5,61 - 5,92 (m, 1H), 4,15 - 4,28 (m, 2H), 3,80 - 4,12 (m, 2H), 2,89 - 3,35 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,86 - 2,20 (m, 4H), 1,43 - 1,58 (m, 2H)               | 492 |
| 109 |  | 1-(5-Cloro-3-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,55 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 5,68 - 5,89 (m, 1H), 4,00 - 4,42 (m, 2H), 3,50 - 3,72 (m, 2H), 2,90 - 3,25 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H) | 526 |
| 110 |  | 1-((5,7-Dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila    | $\delta$ 8,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,64 - 5,88 (m, 1H), 4,13 - 4,39 (m, 2H), 3,52 - 4,02 (m, 2H), 2,89 - 3,13 (m, 2H), 2,53 - 2,87 (m, 2H), 1,50 - 1,89 (m, 8H)                                                  | 532 |
| 111 |  | 1-(5,6-Dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 9,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 4,10 - 4,41 (m, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 2,92 - 3,21 (m, 4H), 1,95 - 2,20 (m, 4H), 1,40 - 1,550 (m, 2H)                                                 | 546 |



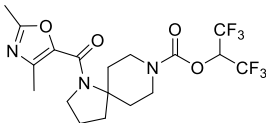
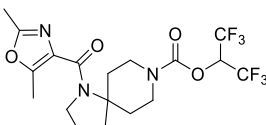
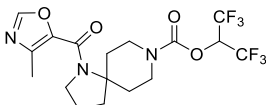
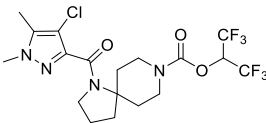
|     |                                                                                     |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 112 |    | 1-((5,6-Dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                        | $\delta$ 8,55 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,60 - 5,78 (m, 1H), 4,10 - 4,38 (m, 2H), 3,60 - 3,98 (m, 2H), 2,90 - 3,20 (m, 2H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 1,42 - 1,60 (m, 2H)                                                                                        | 531 |
| 113 |   | Ácido 3-(4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzoico | $\delta$ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,68 - 5,76 (m, 1H), 4,49 - 4,60 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,43 - 3,44 (m, 4H), 2,90 - 2,93 (m, 2H), 2,75 - 2,78 (m, 2H), 1,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,54 (m, 10H)                                       | 577 |
| 114 |  | Ácido 3-(4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-1-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzoico | (Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,12 - 6,21 (m, 1H), 4,53 - 4,71 (m, 1H), 4,18 - 4,20 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,00 - 3,17 (m, 4H), 2,03 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,97 (m, 4H), 1,64 - 1,68 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6H) | 577 |

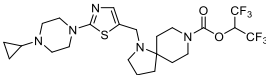
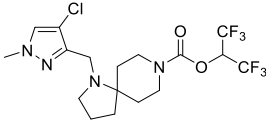
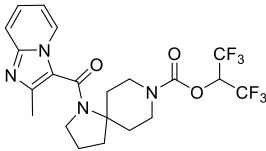
|     |                                                                                     |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 115 |    | 1-((8-Cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,29 – 4,12 (m, 2H), 4,03 – 3,69 (m, 2H), 3,10 – 2,79 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,97 – 1,64 (m, 6H), 1,58 – 1,40 (m, 2H)        | 513 |
| 116 |    | 1-(8-Cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,5 – 8,45 (m, 1H), 8,26 – 8,20 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 4,29 – 4,12 (m, 4H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,12 – 1,89 (m, 4H), 1,56 – 1,46 (m, 2H). | 581 |
| 117 |  | 1-(2-Cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 6,45 (s, 1H), 5,74 – 5,67 (m, 1H), 4,33 – 4,06 (m, 2H), 3,77 – 3,52 (m, 4H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,14 – 2,90 (m, 4H), 2,11 – 1,91 (m, 6H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H)        | 544 |

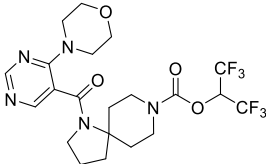
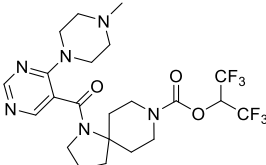
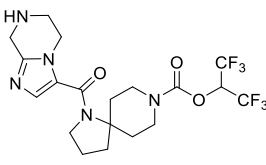
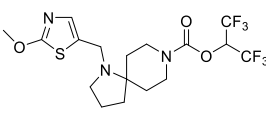
|     |                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 118 |    | Ácido 2-(3-(3-clorofenil)-4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)acético | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 6,11 - 6,20 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,18 - 4,23 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,02 - 3,17 (m, 4H), 2,10 - 2,12 (m, 2H), 1,93 - 1,95 (m, 4H), 1,71 - 1,74 (m, 2H) | 583 |
| 119 |   | 1-(2-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)pirimidina-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila           | δ 6,47 (s, 1H), 5,82-5,69 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 2H), 3,77-3,58 (m, 4H), 3,44-3,31 (m, 2H), 3,18 - 2,85 (m, 4H), 2,18 - 1,77 (m, 8H), 1,58-1,46 (m, 2H)                                                                                                            | 544 |
| 120 |  | 1-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                      | δ 7,29 (s, 1H), 5,75 - 5,61 (m, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 2H)                                                               | 477 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 121 |    | 1-(3-Cloro-5-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,13 (s, 1H), 5,85 – 5,69 m, 1H), 4,38 – 4,09 (m, 2H), 3,73 – 3,54 (m, 2H), 3,31 – 2,93 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,23 – 2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,65 – 1,48 (m, 2H)                                                                                              | 596 |
| 122 |    | 1-(4-(Trifluorometil)pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                    | $\delta$ 9,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 5,84 – 5,68 (m, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 2H), 3,30 – 2,87 (m, 6H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,62 – 1,46 (m, 2H)                                                                                                                  | 509 |
| 123 |  | Ácido 1-(3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico | (Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 8,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,12 - 6,18 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 3,03 - 3,32 (m, 2H), 2,89 - 2,93 (m, 2H), 2,70 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,55 (m, 1H), 1,74 - 2,05 (m, 10H), 1,57 - 1,61 (m, 2H) | 621 |

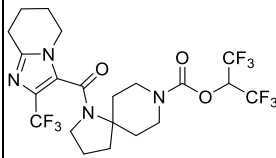
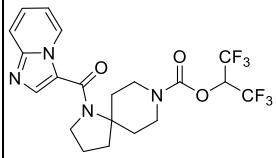
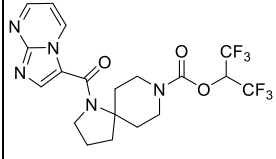
|     |  |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 124 |  | Ácido 1-(3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-1-il)metil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,18 - 8,20 (m, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,12 - 6,21 (m, 1H), 4,20 - 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,34 - 3,37 (m, 2H), 3,08 - 3,32 (m, 2H), 2,84 - 2,92 (m, 4H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 4H), 1,80 - 2,00 (m, 6H), 1,62 - 1,67 (m, 2H) | 553 |
| 125 |  | 1-(3-Cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila               | $\delta$ 5,85 - 5,66 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,21 - 2,92 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,14 - 2,97 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H)                                                                                                                              | 491 |
| 126 |  | 1-(3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                   | $\delta$ 7,60 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 3,26 - 2,89 (m, 4H), 2,17 - 1,79 (m, 4H), 1,54 - 1,38 (m, 2H)                                                                                                                                                   | 477 |
| 127 |  | 1-(4-Metilpirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                            | $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,35 - 2,91 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,89 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 2H)                                                                                                                                | 455 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 128 |    | 1-(2,4-Dimetiloxazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila              | $\delta$ 5,83 – 5,66 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 2H), 3,87 – 3,75 (m, 2H), 3,21 – 2,90 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 – 1,83 (m, 4H), 1,54 – 1,37 (m, 2H)                                           | 458 |
| 129 |    | 1-(2,5-Dimetiloxazol-4-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila              | $\delta$ 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,20 – 2,92 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24 – 1,78 (m, 4H), 1,50 – 1,39 (m, 2H)                                           | 458 |
| 130 |  | 1-(4-Metiloxazol-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                  | $\delta$ 7,77 (s, 1H), 5,86 – 5,66 (m, 1H), 4,31 – 4,07 (m, 2H), 3,89 – 3,76 (m, 2H), 3,23 – 2,84 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,18 – 1,84 (m, 4H), 1,56 – 1,39 (m, 2H)                                           | 444 |
| 131 |  | 1-(4-Cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 5,82 – 5,68 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 2H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H) | 491 |

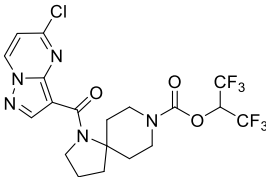
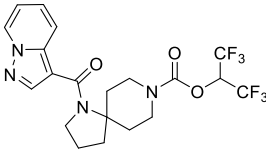
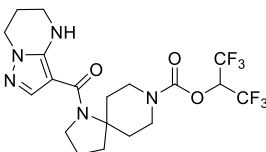
|     |                                                                                     |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 132 |    | 1-((2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)thiazol-5-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 6,94 (s, 1H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,51 – 3,31 (m, 4H), 3,05 – 2,87 (m, 2H), 2,83 – 2,63 (m, 6H), 1,91 – 1,56 (m, 7H), 1,53 – 1,33 (m, 2H), 0,56 – 0,36 (m, 4H)                                                  | 556 |
| 133 |    | 1-((4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila             | $\delta$ 7,28 (s, 1H), 5,82 – 5,69 (m, 1H), 4,32 – 4,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,09 – 2,74 (m, 4H), 1,88 – 1,72 (m, 6H), 1,55 – 1,42 (m, 2H)                                                                                                   | 463 |
| 134 |  | 1-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila           | $\delta$ 8,34 – 8,26 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 1H), 5,84 – 5,68 (m, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 2H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,33 – 2,95 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 3H) | 493 |

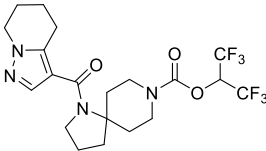
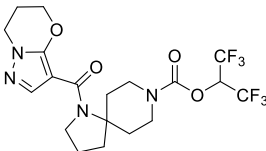
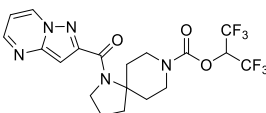
|     |                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 135 |    | 1-(4-Morfolinopirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                    | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,12 - 6,22 (m, 1H), 4,16 - 4,22 (m, 2H), 3,75 - 3,78 (m, 4H), 3,69 (s, 4H), 3,48 - 3,59 (m, 2H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,11 - 2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,96 (m, 2H), 1,60 (s, 2H) | 526 |
| 136 |   | 1-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila      | Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,14 - 6,21 (m, 1H), 4,16 - 4,22 (m, 2H), 3,60 - 3,85 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,90 - 3,20 (m, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 2,30 (m, 2H), 1,90 - 1,96 (m, 2H), 1,60 (s, 2H)         | 539 |
| 137 |  | 1-(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | δ 7,23 (s, 1H), 5,77 - 5,65 (m, 1H), 4,30 - 4,08 (m, 5H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 3,14 - 2,89 (m, 4H), 2,36 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,82 (m, 4H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)                                                                      | 484 |
| 138 |  | 1-((2-Metoxitiazol-5-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                          | δ 6,89 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,08 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 1,87 - 1,54 (m, 6H), 1,50 - 1,38 (m, 2H)                                                                                    | 462 |

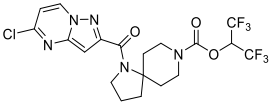
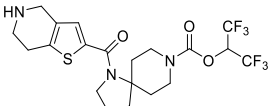
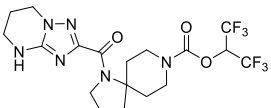


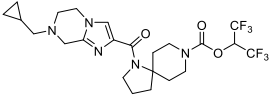
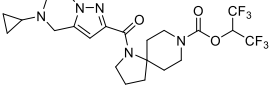
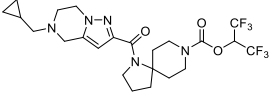
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 139 |    | 1-(2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 5,84 – 5,67 (m, 1H), 4,33 – 4,03 (m, 3H), 3,75 – 3,61 (m, 1H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 3,14 – 2,81 (m, 6H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,75 (m, 7H), 1,56 – 1,39 (m, 2H)                                                                   | 551 |
| 140 |   | 1-(Imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                       | $\delta$ 9,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 4,00 – 3,87 (m, 2H), 3,31 – 3,16 (m, 2H), 3,13 – 2,95 (m, 2H), 2,19 – 1,92 (m, 4H), 1,58 – 1,45 (m, 2H) | 479 |
| 141 |  | 1-(Imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                     | $\delta$ 9,77 – 9,69 (m, 1H), 8,74 – 8,66 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,38 – 4,12 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,30 – 2,91 (m, 4H), 2,24 – 1,91 (m, 5H), 1,63 – 1,38 (m, 3H)                                                | 480 |

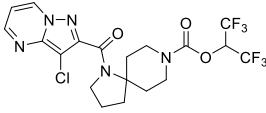
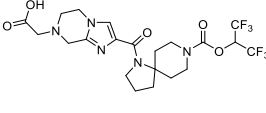
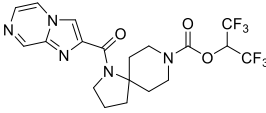
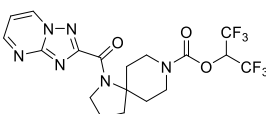
|     |  |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 142 |  | 1-(6-Cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 4,34 – 4,18 (m, 2H), 3,41 (s l, 2H), 3,27 – 2,94 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,23 – 2,02 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H)                                 | 528 |
| 143 |  | 1-(2-Metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 8,47 – 8,36 (m, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 5,83 – 5,70 (m, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 2H), 3,43 (s l, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,14 – 2,93 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22 – 2,02 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 2H). 1,68 – 1,53 (m, 2H) | 494 |
| 144 |  | 1-(Pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila               | $\delta$ 8,79 – 8,55 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 2H), 3,90 – 3,73 (m, 2H), 3,34 – 3,17 (m, 2H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,19 – 1,99 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,68 – 1,48 (m, 4H)                 | 480 |

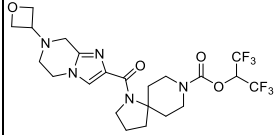
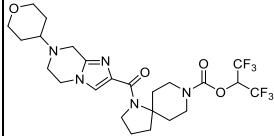
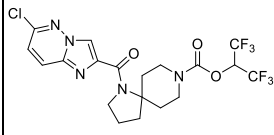
|     |                                                                                     |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 145 |    | 1-(5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 8,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,28 – 2,94 (m, 4H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,60 – 1,49 (m, 2H)                                | 514 |
| 146 |   | 1-(Pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                     | $\delta$ 8,51 – 8,44 (m, 1H), 8,29 – 8,23 (m 1H), 8,14 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,35 – 3,18 (m, 2H), 3,14 – 2,95 (m, 2H), 2,18 – 1,87 (m, 4H), 1,57 – 1,43 (m, 2H) | 479 |
| 147 |  | 1-(4,5,6,7-Tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,46 (s, 1H), 6,72 (s l, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,23 – 4,04 (m, 4H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 2,92 (m, 4H), 2,19 – 2,09 (m, 2H), 2,07 – 1,89 (m, 4H), 1,49 – 1,36 (m, 2H)                                               | 484 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 148 |    | 1-(4,5,6,7-Tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila   | $\delta$ 7,59 (s, 1H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 4H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,24 – 2,92 (m, 6H), 2,12 – 1,79 (m, 8H), 1,52 – 1,36 (m, 2H)                                                                                                          | 483 |
| 149 |   | 1-(6,7-Di-hidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,52 (s, 1H), 5,81 – 5,67 (m, 1H), 4,51 – 4,30 (m, 2H), 4,27 – 4,05 (m, 4H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 3,08 – 2,90 (m, 2H), 2,32 – 2,20 (m, 2H), 2,10 – 1,82 (m, 4H), 1,49 – 1,35 (m, 2H)                                           | 485 |
| 150 |  | 1-(Pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                   | $\delta$ 8,72 – 8,68 (m, 1H), 8,65 – 8,60 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 2H), 3,33 – 3,18 (m, 2H), 3,14 – 2,94 (m, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H) | 480 |

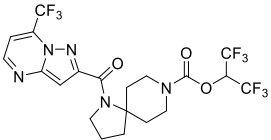
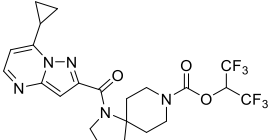
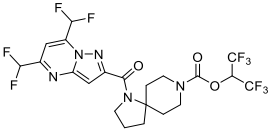
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 151 |    | 1-(5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                     | $\delta$ 8,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,86 – 5,69 (m, 1H), 4,32 – 4,10 (m, 2H), 3,86 – 3,69 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m 2H), 1,66 – 1,48 (m, 2H) | 514 |
| 152 |   | 1-(4,5,6,7-Tetra-hidrotieno[3,2-c]piridina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila              | $\delta$ 7,11 (s, 1H), 5,83 – 5,68 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,88 – 3,77 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 2H), 3,20 – 2,91 (m, 7H), 2,13 – 1,88 (m, 4H), 1,51 – 1,38 (m, 2H)                                                           | 500 |
| 153 |  | 1-(4,5,6,7-Tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 5,82 – 5,68 (m, 1H), 4,25 – 4,06 (m, 4H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 2H), 3,41 – 3,15 (m, 2H), 3,14 – 2,89 (m, 4H), 2,24 – 2,14 (m, 2H), 2,12 – 1,78 (m, 4H), 1,50 – 1,40 (m, 2H)                                             | 485 |

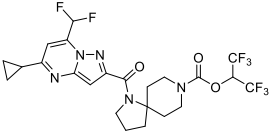
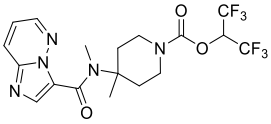
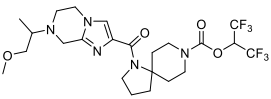
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 154 |    | 1-(7-(Ciclopropilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 7,40 (s, 1H), 5,82 – 5,69 (m, 1H), 4,27 – 3,81 (m, 8H), 3,23 – 2,91 (m, 6H), 2,73 – 2,45 (m, 2H), 2,07 – 1,79 (m, 5H), 1,51 – 1,38 (m, 2H), 1,11 – 0,92 (m, 1H), 0,73 – 0,54 (m, 2H), 0,33 – 0,16 (m, 2H)                                         | 538 |
| 155 |  | 1-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila        | $\delta$ 6,42 (s, 1H), 5,85 – 5,65 (m, 1H), 4,30 – 3,80 (m, 6H), 3,27 – 2,88 (m, 5H), 2,12 – 1,77 (m, 5H), 1,69 – 1,35 (m, 5H), 0,60 (s, 4H)                                                                                                               | 524 |
| 156 |  | 1-(5-(Ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 6,41 (s, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 4H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,27 – 2,88 (m, 6H), 2,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10 – 1,80 (m, 4H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 1,02 – 0,87 (m, 1H), 0,67 – 0,56 (m, 2H), 0,25 – 0,15 (m, 2H) | 538 |

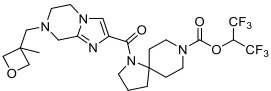
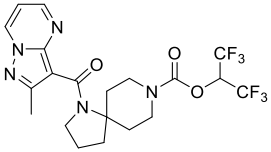
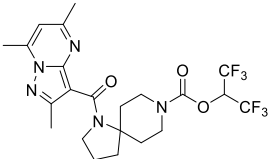
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 157 |    | 1-(3-<br>Cloropirazolo[1,5-<br>a]pirimidina-2-<br>carbonil)-1,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-8-carboxilato de<br>1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila                               | $\delta$ 8,72 – 8,45 (m, 2H),<br>7,06 – 6,84 (m, 1H), 5,84<br>– 5,69 (m, 1H), 4,37 –<br>4,10 (m, 2H), 3,65 – 3,54<br>(m, 2H), 3,29 – 3,14 (m,<br>2H), 3,13 – 2,94 (m, 2H),<br>2,22 – 2,00 (m, 2H), 1,96<br>– 1,82 (m, 2H), 1,65 –<br>1,49 (m, 2H) | 514 |
| 158 |    | Ácido 2-(2-(8-<br>(((1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila)oxi)carbonil)-1,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-1-carbonil)-5,6-di-<br>hidroimidazo[1,2-<br>a]pirazin-7(8H)-<br>il)acético | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,44 (s,<br>1H), 6,10 - 6,15 (m, 1H),<br>4,09 - 4,16 (m, 4H), 3,85 -<br>3,89 (m, 4H), 3,43 (s, 2H),<br>3,00 - 3,14 (m, 6H), 2,08 -<br>2,13 (m, 2H), 1,88 - 1,94<br>(m, 2H), 1,49 - 1,52 (m,<br>2H)     | 542 |
| 159 |  | 1-(Imidazo[1,2-<br>a]pirazina-2-carbonil)-<br>1,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-8-carboxilato de<br>1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila                                             | $\delta$ 9,11 (s, 1H), 8,20 (s,<br>1H), 8,14 – 8,09 (m, 1H),<br>7,97 – 7,91 (m, 1H), 5,84<br>– 5,70 (m, 1H), 4,28 –<br>4,13 (m, 2H), 3,26 – 2,95<br>(m, 4H), 2,14 – 1,89 (m,<br>4H), 1,57 – 1,46 (m, 2H)                                          | 480 |
| 160 |  | 1-([1,2,4]Triazolo[1,5-<br>a]pirimidina-2-<br>carbonil)-1,8-<br>diazaspiro[4.5]decano<br>-8-carboxilato de<br>1,1,1,3,3,3-<br>hexafluoropropan-2-<br>ila                                   | $\delta$ 8,96 – 8,79 (m, 2H),<br>7,24 – 7,19 (m, 1H), 5,82<br>– 5,70 (m, 1H), 4,34 –<br>4,13 (m, 2H), 3,98 – 3,88<br>(m, 2H), 3,26 – 3,14 (m,<br>2H), 3,12 – 2,94 (m, 2H),<br>2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,96<br>– 1,87 (m, 2H), 1,59 –<br>1,48 (m, 2H) | 481 |

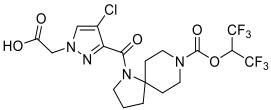
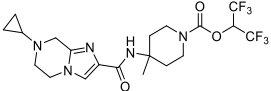
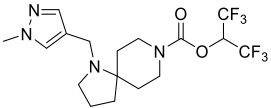
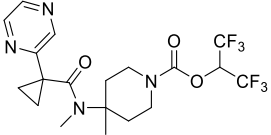
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 161 |    | 1-(7-(Oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila               | $\delta$ 7,41 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 2H), 4,68 – 4,61 (m, 2H), 4,23 – 3,99 (m, 6H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,23 – 2,92 (m, 4H), 2,81 – 2,75 (m, 2H), 2,06 – 1,81 (m, 4H), 1,50 – 1,38 (m, 2H) | 540 |
| 162 |   | 1-(7-(Tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,39 (s, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 4,24 – 3,92 (m, 10H), 3,81 – 3,64 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,19 – 2,92 (m, 5H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,07 – 1,79 (m, 5H), 1,74 – 1,60 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 2H)              | 568 |
| 163 |  | 1-(6-Cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                        | $\delta$ 8,37 (s, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 5,85 – 5,68 (m, 1H), 4,31 – 3,97 (m, 4H), 3,31 – 2,85 (m, 4H), 2,14 – 1,86 (m, 4H), 1,58 – 1,43 (m, 2H)                                                         | 514 |

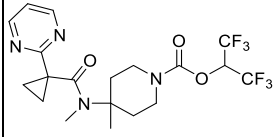
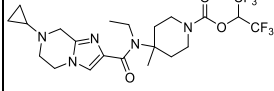
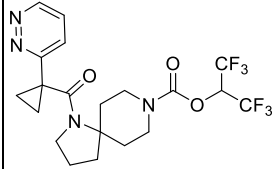


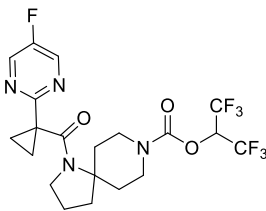
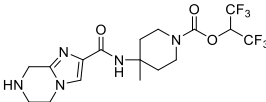
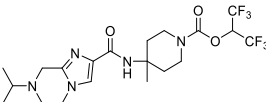
|     |                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 164 |    | 1-(7-(Trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 8,65 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 3,13 – 2,95 (m, 2H), 2,16 – 1,88 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H)                                                                                                                 | 548 |
| 165 |   | 1-(7-Ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila          | $\delta$ 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 2H), 3,32 – 3,16 (m, 2H), 3,16 – 2,95 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, , 2H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,42 – 1,30 (m, 2H), 1,18 – 1,06 (m, 2H) | 520 |
| 166 |  | 1-(5,7-Bis(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,48 (s, 1H), 7,47 – 7,17 (m, 2H), 6,79 – 6,48 (m, 1H), 5,86 – 5,69 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,29 – 2,92 (m, 4H), 2,17 – 1,88 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H)                                                                                                                      | 580 |

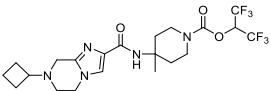
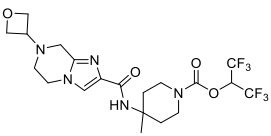
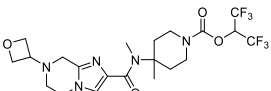
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 167 |    | 1-(5-Ciclopropil-7-(difluorometil)pirazol o[1,5-a]pirimidina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 7,42 – 7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 4,33 – 4,11 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,29 – 3,13 (m, 2H), 3,13 – 2,94 (m, 2H), 2,23 – 1,99 (m, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,31 – 1,12 (m, 4H) | 570 |
| 168 |   | 4-Metil-4-(N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                        | $\delta$ 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,03 - 8,11 (m, 2H), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,68 - 2,79 (m, 2H), 1,66 - 1,76 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)                                           | 468 |
| 169 |  | 1-(7-(1-Metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,37 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,85 – 5,65 (m, 1H), 4,29 – 3,88 (m, 8H), 3,59 – 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,22 – 2,91 (m, 7H), 2,07 – 1,81 (m, 4H), 1,52 – 1,38 (m, 2H), 1,25 – 1,09 (s l, 3H)                                                  | 556 |

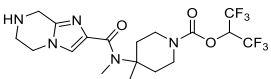
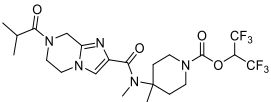
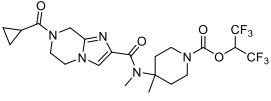
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 170 |    | 1-(7-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,41 (s, 1H), 5,83 – 5,68 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 2H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 4,10 – 3,99 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,21 – 2,92 (m, 4H), 2,91 – 2,76 (m, 4H), 2,07 – 1,82 (m, 4H), 1,53 – 1,37 (m, 5H)                             | 568 |
| 171 |   | 1-(2-Metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                        | $\delta$ 8,62 – 8,55 (m, 1H), 8,54 – 8,47 (m, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 1H), 5,85 – 5,69 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 2H), 3,81 – 3,58 (m, 4H), 3,32 – 3,17 (m, 2H), 3,14 – 2,96 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 2H) | 494 |
| 172 |  | 1-(2,5,7-Trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                 | $\delta$ 6,55 (s, 1H), 5,83 – 5,69 (m, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 2H), 3,83 – 3,54 (m, 2H), 3,32 – 3,18 (m, 2H), 3,16 – 2,95 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,60 – 2,53 (m, 6H), 2,2.17 – 2,01 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 2H)                           | 522 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 173 |    | Ácido 2-(4-cloro-3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila)oxi)carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)acético            | $\delta$ 7,51 (s, 1H), 5,82 – 4,70 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,19 – 2,88 (m, 4H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H)                                                                               | 521 |
| 174 |    | 4-(7-Ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,38 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 4,00 (t, $J$ = 5,6 Hz, 2H), 3,82 - 3,88 (m, 4H), 3,27 - 3,37 (m, 2H), 3,08 (t, $J$ = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (d, $J$ = 13,6 Hz, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 1H), 1,58 - 1,69 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 0,40 - 0,66 (m, 4H) | 498 |
| 175 |  | 1-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                                | $\delta$ 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,72 - 5,84 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,90 - 3,04 (m, 2H), 2,76 - 2,77 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 6H), 1,42 - 1,46 (m, 2H)                                                                        | 429 |
| 176 |  | 4-Metil-4-(N-metil-1-(pirazin-2-il)ciclopropano-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                    | $\delta$ 8,47 - 8,61 (m, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 2H), 5,68 - 5,95 (m, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 2H), 3,32 - 3,56 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,32 - 2,52 (m, 2H), 1,79 - 1,95 (m, 2H), 1,46 - 1,78 (m, 4H), 1,41 (s, 3H)                                                          | 469 |

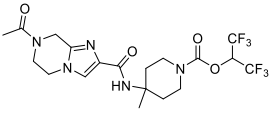
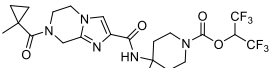
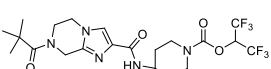
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 177 |    | 4-Metil-4-(N-metil-1-(pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                         | $\delta$ 8,51 - 8,62 (d, $J$ = 4,9 Hz, 2H), 7,03 - 7,12 (t, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 5,71 - 5,88 (m, 1H), 3,76 - 3,89 (m, 2H), 3,29 - 3,52 (m, 2H), 2,71 - 2,87 (m, 4H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 1,47 - 1,82 (m, 6H), 1,35 (s, 3H)               | 469 |
| 178 |    | 4-(7-Ciclopropil-N-etil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,28 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,50 - 3,64 (m, 4H), 3,08 (t, $J$ = 5,6 Hz, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,13 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H), 0,50 - 0,62 (m, 4H) | 526 |
| 179 |  | 1-(1-(Piridazin-3-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                            | $\delta$ 9,13–8,99 (m, 1H), 7,60 – 7,32 (m, 2H), 5,90 – 5,64 (m, 1H), 4,28–4,10 (m, 2H), 3,39–3,25 (m, 2H), 3,21 – 2,83 (m, 4H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,79–1,65 (m, 4H), 1,56–1,49 (m, 2H), 1,42–1,31 (m, 2H)                           | 481 |

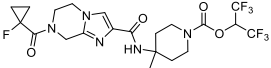
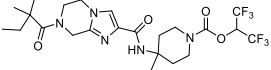
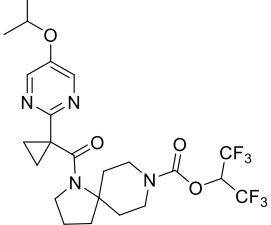
|     |                                                                                     |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 180 |    | 1-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila           | $\delta$ 8,45 (s, 2H), 5,81–5,69 (m, 1H), 4,26–4,11 (m, 2H), 3,41 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 2,89 (m, 4H), 2,05 – 1,86 (m, 2H), 1,80–1,70 (m, 2H), 1,64 – 1,35 (m, 6H)                                                                       | 499 |
| 181 |    | 4-Metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila             | $\delta$ 7,40 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,84 – 5,66 (m, 1H), 4,15 – 3,97 (m, 4H), 3,93 – 3,77 (m, 2H), 3,42 – 3,21 (m, 4H), 2,42 – 2,26 (m, 2H), 2,02 (s l, 1H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,53 – 1,47 (m, 3H)                                   | 458 |
| 182 |  | 4-(7-Isopropil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,39 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,89 – 5,64 (m, 1H), 4,02 (d, $J$ = 5,9 Hz, 2H), 3,95 – 3,71 (m, 4H), 3,45 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,79 (m, 3H), 2,35 (d, $J$ = 13,9 Hz, 2H), 1,73 – 1,54 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,29 – 0,99 (m, 6H) | 500 |

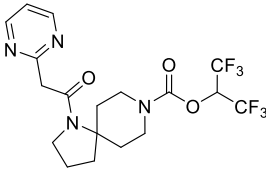
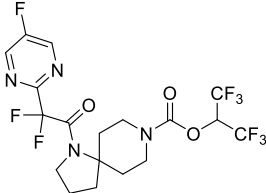
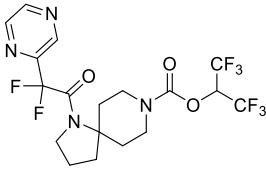
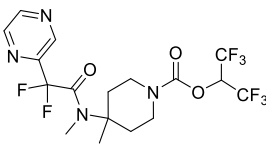
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 183 |    | 4-(7-Ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                 | $\delta$ 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,84 – 5,62 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,92 – 3,72 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (q, J = 13,4, 12,7 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,35 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,86 – 1,53 (m, 6H), 1,50 (s, 3H) | 512 |
| 184 |   | 4-Metil-4-(7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila              | $\delta$ 7,42 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,74 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,82 – 4,59 (m, 4H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,97 – 3,71 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,45 – 3,22 (m, 2H), 2,80 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,74 – 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)            | 514 |
| 185 |  | 4-Metil-4-[metil-[7-(oxetan-3-il)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de [2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etila] | $\delta$ 7,37 (s, 1H), 5,74 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88 – 3,64 (m, 5H), 3,54 – 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,82 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,83 – 1,61 (m, 3H), 1,41 (s, 3H)                               | 528 |

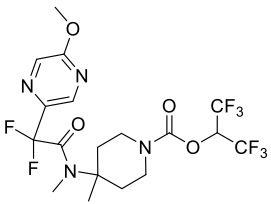
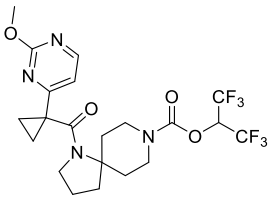
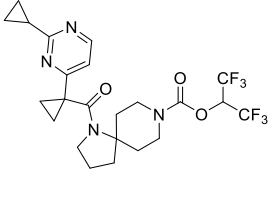
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 186 |    | 4-Metil-4-(N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                          | (Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 7,47 (s, 1H), 6,20 - 6,11 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 3,24 (t, $J$ = 5,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,70 - 2,67 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,43 (s, 3H) | 472 |
| 187 |   | 4-(7-Isobutiril-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila             | $\delta$ 7,40 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,18 (d, $J$ = 6,3 Hz, 6H)                          | 542 |
| 188 |  | 4-(7-(Ciclopropanocarbonil)-N-metil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,40 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,80 (s, 4H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,08 - 1,06 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H)                                 | 540 |

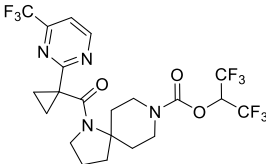
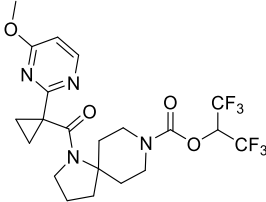
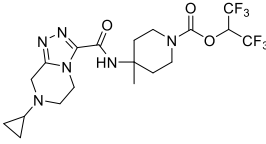


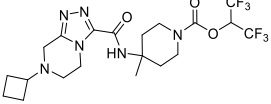
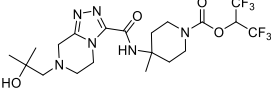
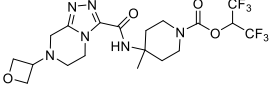
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 189 |    | 1-(1-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                            | $\delta$ 7,46 - 7,45 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 5,78 - 5,75 (m, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,24 - 2,22 (m, 3H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,52 (s, 3H)               | 500 |
| 190 |   | 4-Metil-4-(7-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,72 - 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,01 - 0,99 (m, 2H), 0,72 - 0,69 (m, 2H) | 540 |
| 191 |  | 4-Metil-4-(7-pivaloil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                         | $\delta$ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)                                           | 542 |

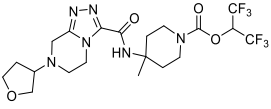
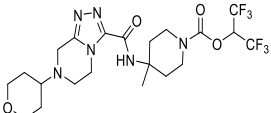
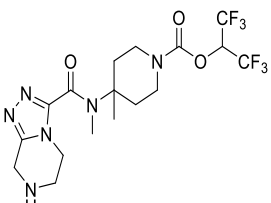
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 192 |    | 4-(7-(1-Fluorociclopropano-1-carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,47 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 5,07 - 4,81 (m, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 4H)               | 544 |
| 193 |  | 4-(7-(2,2-Dimetilbutanoil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila             | $\delta$ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 0,86 (t, $J$ = 5,6 Hz, 3H) | 556 |
| 194 |  | 1-(1-(5-Isopropoxipirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                               | $\delta$ 8,27 (s, 2H), 5,88 - 5,69 (m, 1H), 4,69 - 4,50 (m, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 2H), 3,47 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,31 (m, 12H)                                   | 539 |

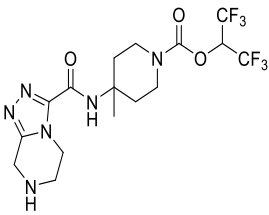
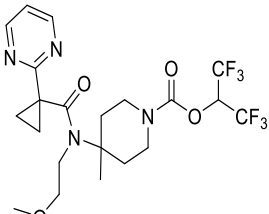
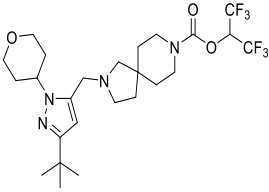
|     |                                                                                     |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 195 |    | 1-(2-(Pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                      | $\delta$ 8,72 (d, $J$ = 5,0 Hz, 2H), 7,18 (t, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 5,80 - 5,61 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 2H), 3,12 - 2,84 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 4H), 1,49 - 1,31 (m, 2H)                                    | 455 |
| 196 |    | 1-(2,2-Difluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | (Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 8,91 (s, 2H), 6,21 - 6,06 (m, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,83 (m, 2H), 2,08 (d, $J$ = 6,9 Hz, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H)                         | 509 |
| 197 |  | 1-(2,2-Difluoro-2-(pirazin-2-il)acetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila           | $\delta$ 8,99 (s, 1H), 8,85 - 8,58 (s, 2H), 5,84 - 5,63 (m, 1H), 4,31 - 4,05 (m, 2H), 3,80 (t, $J$ = 6,5 Hz, 2H), 3,11 - 2,86 (m, 4H), 2,13 - 1,85 (m, 4H), 1,54 - 1,36 (m, 2H)                                                                | 491 |
| 198 |  | 4-(2,2-Difluoro-N-metil-2-(pirazin-2-il)acetamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila        | $\delta$ 9,00 (d, $J$ = 1,4 Hz, 1H), 8,75 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 8,65 (d, $J$ = 1,7 Hz, 1H), 5,90 - 5,69 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 3,49 - 3,25 (m, 2H), 3,05 (t, $J$ = 2,0 Hz, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 3H) | 479 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 199 |    | 4-(2,2-Difluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)-N-metilacetamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila         | $\delta$ 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,85 - 5,65 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 3H)                                                                       | 531<br>[M+Na] <sup>+</sup> |
| 200 |    | 1-(1-(2-Metoxipirimidin-4-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila      | $\delta$ 8,36 (d, $J$ = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (d, $J$ = 5,2 Hz, 1H), 5,83 - 5,68 (m, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,08 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 4H)        | 511                        |
| 201 |  | 1-(1-(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,40 (d, $J$ = 5,3 Hz, 1H), 6,87 (d, $J$ = 5,3 Hz, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,40 - 3,22 (m, 2H), 3,20 - 2,87 (m, 4H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,60 - 1,32 (m, 6H), 1,17 - 0,95 (m, 4H) | 521                        |

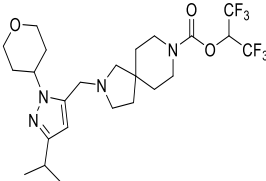
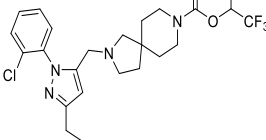
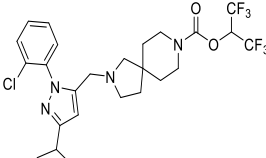
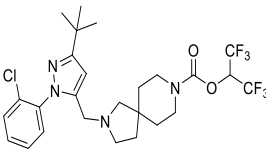
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 202 |    | 1-(1-(4-(Trifluorometil)pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila            | $\delta$ 8,85 (d, $J$ = 5,1 Hz, 1H), 7,45 (d, $J$ = 5,1 Hz, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H)                                                                                         | 549 |
| 203 |   | 1-(1-(4-Metoxipirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                      | $\delta$ 8,25 (d, $J$ = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, $J$ = 6,0 Hz, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H)                                                                           | 511 |
| 204 |  | 4-(7-Ciclopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | (Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 6,28 - 6,06 (m, 1H), 4,35 (t, $J$ = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,53 - 3,34 (m, 2H), 3,10 (t, $J$ = 5,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,27 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,69 - 0,58 (m, 2H), 0,58 - 0,43 (m, 2H) | 499 |

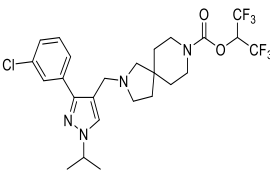
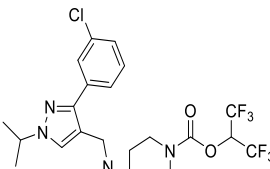
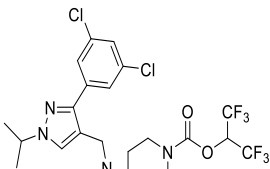
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 205 |    | 4-(7-Ciclobutil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 6,31 - 6,04 (m, 1H), 4,37 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,82 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,28 (m, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H) | 513 |
| 206 |  | 4-(7-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 6,22 - 6,02 (m, 1H), 4,40 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,95 - 3,78 (m, 2H), 3,51 - 3,33 (m, 2H), 3,08 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,49 - 2,29 (m, 2H), 1,80 - 1,59 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (s, 6H)                                                         | 531 |
| 207 |  | 4-Metil-4-(7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila             | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 6,23 - 6,01 (m, 1H), 4,79 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 4,65 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,38 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,98 - 3,71 (m, 5H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,86 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 2H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)                                 | 515 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 208 |    | 4-Metil-4-(7-(THF-3-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                  | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 6,28 - 6,03 (m, 1H), 4,37 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,08 - 3,65 (m, 8H), 3,49 - 3,32 (m, 3H), 3,09 - 2,87 (m, 2H), 2,49 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,78 - 1,57 (m, 2H), 1,49 (s, 3H)                                  | 529 |
| 209 |   | 4-Metil-4-(7-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 6,27 - 6,08 (m, 1H), 4,35 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 4,18 - 3,95 (m, 4H), 3,92 - 3,72 (m, 2H), 3,54 - 3,34 (m, 4H), 3,01 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 4H), 1,50 (s, 3H) | 543 |
| 210 |  | 4-Metil-4-(N-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                       | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 6,30 - 6,12 (m, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 4H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 - 2,55 (m, 2H), 1,95 - 1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 3H)                                                                          | 473 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 211 |    | 4-Metil-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                  | (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 6,24 - 6,08 (m, 1H), 4,33 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,20 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,25 (m, 2H), 1,78 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H) | 459 |
| 212 |   | 4-(N-(2-metoxietil)-1-(pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                     | δ 8,51 - 8,62 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 7,03 - 7,13 (t, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,70 - 5,87 (m, 1H), 3,37 - 3,73 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 2,46 - 2,68 (m, 2H), 1,75 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 3H)                   | 535 |
| 213 |  | 2-((3-( <i>t</i> -butil)-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | δ 5,88 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 4,09 - 4,14 (m, 2H), 3,42 - 3,56 (m, 8H), 2,66 - 2,70 (m, 2H), 2,35 - 2,48 (m, 4H), 1,75 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,70 (m, 6H), 1,38 (s, 9H)                                    | 555 |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 214 |    | 2-((3-Isopropil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 5,88 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,34 - 4,44 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 2H), 3,34 - 3,61 (m, 8H), 2,90 - 2,99 (m, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,26 - 2,38 (m, 4H), 1,76 - 1,80 (m, 2H), 1,50 - 1,69 (m, 6H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H) | 541 |
| 215 |    | 2-((1-(2-Clorofenil)-3-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                   | $\delta$ 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 5,70 - 5,81 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 6H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 6H), 1,27 - 1,32 (m, 3H)                                  | 553 |
| 216 |  | 2-((1-(2-Clorofenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila              | $\delta$ 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 6H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 2,49 - 2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,47 - 1,59 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H)                             | 567 |
| 217 |  | 2-((3-(t-butil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila              | $\delta$ 7,32 - 7,49 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,72 - 5,76 (m, 1H), 3,42 - 3,44 (m, 6H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,54 - 1,58 (m, 2H), 1,44 - 1,50 (m, 4H), 1,33 (s, 9H)                                                              | 581 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 218 |    | 2-((3-(3-Clorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 8,05 (s, 1H), 7,73 - 7,76 (m, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,46 - 4,55 (m, 1H), 3,40 - 3,56 (m, 6H), 2,61 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,60 - 1,69 (m, 6H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 6H)                            | 567 |
| 219 |    | 1-((3-(3-Clorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila     | $\delta$ 7,96 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,45 - 4,54 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,71 - 1,88 (m, 6H), 1,51 - 1,59 (m, 8H)            | 567 |
| 220 |  | 1-((3-(3,5-Diclorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,92 - 3,06 (m, 2H), 2,67 - 2,72 (m, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 6H), 1,55 - 1,57 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,6Hz, 6H) | 601 |

|     |  |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 221 |  | 1-((3-(2-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 2H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 2,84 - 2,98 (m, 2H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 1,58 - 1,75 (m, 6H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,21 - 1,38 (m, 2H)           | 551 |
| 222 |  | 1-((3-(2-Clorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila  | $\delta$ 7,35 - 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,25 (m, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 4,46 - 4,54 (m, 1H), 4,04 - 4,13 (m, 2H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 1,59 - 1,72 (m, 6H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,12 - 1,30 (m, 2H)                         | 567 |
| 223 |  | 1-(Benzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                            | $\delta$ 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,86 - 5,74 (m, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 3,01 (dtd, J = 22,8, 13,1, 2,8 Hz, 2H), 2,84 (dq, J = 10,2, 4,4, 4,0 Hz, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 4H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 2H) | 481 |

|     |  |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 224 |  | 1-((5-Cloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila          | $\delta$ 8,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,73 – 5,63 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,00 – 2,84 (m, 2H), 2,72 – 2,58 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 4H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 2H) | 498 |
| 225 |  | 1-(Tiazol-5-ilmetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                      | $\delta$ 8,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,07 – 2,90 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 4H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,45 (m, 2H)                                                         | 432 |
| 226 |  | 1-((2-(Pirrolidin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 6,96 (s, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 4H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 4H), 1,84 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,49 – 1,41 (m, 2H)                             | 501 |

|     |  |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 227 |  | 1-((2-Feniltiazol-4-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila                | $\delta$ 7,84 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 2H), 7,33 (ddt, J = 6,8, 4,8, 2,6 Hz, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,69 (dt, J = 12,6, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,02 – 2,80 (m, 4H), 1,85 – 1,59 (m, 6H), 1,43 (dd, J = 11,6, 5,4 Hz, 2H)                                          | 508 |
| 228 |  | 1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila          | $\delta$ 8,24 – 8,16 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,78 – 6,69 (m, 1H), 5,77 – 5,64 (m, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,56 – 2,47 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,54 – 1,42 (m, 2H) | 465 |
| 229 |  | 1-((6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ila | $\delta$ 8,40 – 8,31 (m, 1H), 7,61 – 7,45 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,89 – 5,72 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,14 – 2,95 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 4H), 1,80 – 1,69 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H)                                                  | 499 |

## II. Avaliação Biológica

[00339] Os compostos foram testados para avaliar sua atividade de MAGL com o uso dos ensaios *in vitro* e *in vivo* a seguir.

**Criação de perfil de proteína com base na atividade competitiva *in vitro*.**

[00340] Proteomas (córtex pré-frontal humano ou frações de membrana celular) (50  $\mu$ l, 1,0 mg/ml de concentração total de proteína) foram pré-incubados com concentrações variadas de inibidores a 37 °C. Após 30 min, FP-Rh ou HT-01 (1,0  $\mu$ l, 50  $\mu$ M em DMSO) foi adicionado, e a mistura foi incubada por mais 30 min à temperatura ambiente. As reações foram bruscamente arrefecidas com tampão de carregamento de SDS (15  $\mu$ l - 4X) e executadas em SDS-PAGE. Após o imageamento em gel, a atividade de serina hidrolase foi determinada mediante a medição da intensidade fluorescente de bandas de gel que correspondem a MAGL com o uso do software ImageJ 1.49k. Os dados de IC<sub>50</sub> deste ensaio são mostrados na Tabela 1.

**Preparação de proteomas de cérebro de camundongo a partir de camundongos tratados com inibidor.**

[00341] Os inibidores foram administrados aos C57Bl/6J do tipo selvagem por alimentação oral forçada em um veículo de polietilenoglicol. Cada animal foi sacrificado 4 h após a administração e os proteomas de cérebro foram preparados e analisados de acordo com os métodos estabelecidos anteriormente (Consultar Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. e Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37 a 44).

[00342] Os compostos demonstraram atividade nos ensaios descritos no presente documento conforme indicado na Tabela 1.

TABELA 1

| Exemplo | MAGL % de inibição a 1 $\mu$ M (PC3 humano) | MAGL % de inibição a 1 $\mu$ M (PFC humano) | MAGL no PC3 humano (IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no PFC humano (IC <sub>50</sub> , uM) | % de Inibição de MAGL a 5 mg/kg (camundongo) | % de Inibição de MAGL a 1 uM (camundongo) | MAGL no cérebro de camundongo (IC <sub>50</sub> , uM) |
|---------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1       | ###                                         | ###                                         | **                                         |                                            | ###                                          | ###                                       |                                                       |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 µM (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 µM<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 2       | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 | ***                                                 | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 3       | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 4       |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 5       |                                                    | ###                                                   | ***                                                 | ***                                                 | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 6       |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ##                                                              | ###                                                | ***                                                                |
| 7       |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 8       |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | **                                                                 |
| 9       |                                                    | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 |                                                    |                                                                    |
| 10      | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 11      |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 12      |                                                    | #                                                     |                                                     |                                                     |                                                                 | #                                                  |                                                                    |
| 13      |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 14      |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 15      |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 16      |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 17      |                                                    | ###                                                   |                                                     | ***                                                 |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 18      | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 19      |                                                    | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 20      | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 21      | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | #                                                               | ###                                                |                                                                    |
| 22      | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 23      | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 24      | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 25      | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 26      | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 27      | ###                                                     |                                                            | ***                                                 |                                                     | #                                                               |                                                    |                                                                    |
| 28      | ###                                                     |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 29      | ###                                                     |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 30      | ###                                                     | ###                                                        |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 31      | ###                                                     | ###                                                        | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 32      | ###                                                     | ###                                                        | ***                                                 |                                                     |                                                                 |                                                    |                                                                    |
| 33      | ###                                                     |                                                            |                                                     | ***                                                 |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 34      | ###                                                     | ###                                                        |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 35      | ###                                                     |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 |                                                    |                                                                    |
| 36      | ###                                                     | ###                                                        | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 37      | ###                                                     | ###                                                        | ***                                                 |                                                     | #                                                               | ###                                                |                                                                    |
| 38      | ###                                                     | ###                                                        | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 39      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 40      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 41      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 42      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 43      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             |                                                    | ***                                                                |
| 44      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | **                                                                 |
| 45      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 |                                                    | **                                                                 |
| 46      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ##                                                              |                                                    | ***                                                                |
| 47      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 48      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 49      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 50      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | **                                                                 |
| 51      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |



| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 52      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 53      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 54      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 55      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 56      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 57      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 58      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 59      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 60      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 61      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 62      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 63      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ####                                                            | ####                                               | ***                                                                |
| 64      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | **                                                                 |
| 65      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               |                                                                    |
| 66      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 67      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | **                                                                 |
| 68      |                                                         | ##                                                         |                                                     |                                                     |                                                                 | #                                                  |                                                                    |
| 69      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 70      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | **                                                                 |
| 71      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 72      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 73      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | **                                                                 |
| 74      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 75      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |
| 76      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ####                                               | ***                                                                |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 77      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 78      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 79      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | **                                                                 |
| 80      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 81      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 82      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 83      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 84      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 85      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | **                                                                 |
| 86      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 87      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 88      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 89      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 90      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 91      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 92      |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 93      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 94      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 95      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 96      |                                                         |                                                            | ***                                                 | ***                                                 |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 97      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 98      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 99      |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 100     |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 101     |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 µM (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 µM<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 102     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 103     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 104     |                                                    |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 105     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 106     |                                                    | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 |                                                    |                                                                    |
| 107     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 108     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 109     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 110     |                                                    |                                                       |                                                     | ***                                                 |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 111     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 112     |                                                    | ###                                                   |                                                     | ***                                                 |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 113     |                                                    | ##                                                    |                                                     |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 114     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 115     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 116     |                                                    | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 117     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 118     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 119     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 | ***                                                 |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 120     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 121     |                                                    | ###                                                   |                                                     | ***                                                 |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 122     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 123     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 124     |                                                    | ##                                                    |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 125     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 126     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 µM (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 µM<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 127     |                                                    | ##                                                    |                                                     |                                                     |                                                                 | #                                                  |                                                                    |
| 128     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 129     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 130     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 131     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 132     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 133     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 134     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 135     | ##                                                 | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 136     |                                                    | ##                                                    |                                                     |                                                     |                                                                 | #                                                  |                                                                    |
| 137     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | #                                                  |                                                                    |
| 138     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 139     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 140     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 141     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 142     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 143     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 144     | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 145     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 146     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 147     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 148     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 149     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 150     | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 151     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     | ##                                                              | ###                                                |                                                                    |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 µM (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 µM<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 152     |                                                    |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                 |                                                    |                                                                    |
| 153     |                                                    |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                 |                                                    |                                                                    |
| 154     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 155     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 156     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 157     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 158     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 159     |                                                    | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 160     |                                                    | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | #                                                  |                                                                    |
| 161     | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     | ##                                                              | ###                                                |                                                                    |
| 162     | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 163     | ###                                                |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 164     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 165     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 166     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 167     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 168     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 169     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | #                                                               | ###                                                |                                                                    |
| 170     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | #                                                               | ###                                                |                                                                    |
| 171     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 172     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 173     |                                                    | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | #                                                  |                                                                    |
| 174     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 175     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 176     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | #                                                               | ###                                                |                                                                    |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 µM (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 µM<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ong) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 177     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 178     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 179     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ##                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 180     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                            | ###                                                |                                                                    |
| 181     | ###                                                |                                                       | **                                                  |                                                     | ###                                                            | ###                                                | **                                                                 |
| 182     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                            |                                                    |                                                                    |
| 183     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                |                                                    |                                                                    |
| 184     | ###                                                |                                                       | **                                                  |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 185     | ###                                                |                                                       | **                                                  |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 186     | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     | ###                                                            | ###                                                | **                                                                 |
| 187     | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 188     | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 189     | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 190     | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     | #                                                              | ###                                                |                                                                    |
| 191     | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     | #                                                              | ###                                                |                                                                    |
| 192     | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 193     | ###                                                |                                                       | ***                                                 |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 194     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                            | ###                                                |                                                                    |
| 195     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                | #                                                  |                                                                    |
| 196     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 197     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                |                                                    |                                                                    |
| 198     | ###                                                | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 199     | ###                                                | ###                                                   |                                                     | ***                                                 |                                                                | ###                                                |                                                                    |
| 200     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                            | ###                                                |                                                                    |
| 201     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                | ###                                                |                                                                    |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 µM (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 µM<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 202     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 203     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 204     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 205     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 206     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 207     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 208     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 209     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                |                                                                    |
| 210     | ##                                                 | ###                                                   |                                                     |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 211     | ###                                                | ###                                                   | **                                                  |                                                     |                                                                 | ##                                                 |                                                                    |
| 212     | ###                                                | ###                                                   | ***                                                 |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 213     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 214     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 215     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 216     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 217     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 218     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 219     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 220     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 221     |                                                    |                                                       | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 222     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 223     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 224     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                | ***                                                                |
| 225     |                                                    |                                                       |                                                     |                                                     |                                                                 | ###                                                |                                                                    |
| 226     |                                                    |                                                       | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |

| Exemplo | MAGL<br>% de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M (PC3<br>humano) | MAGL %<br>de<br>inibição a<br>1 $\mu$ M<br>(PFC<br>humano) | MAGL no<br>PC3<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | MAGL no<br>PFC<br>humano<br>(IC <sub>50</sub> , uM) | % de<br>Inibição<br>de MAGL<br>a 5<br>mg/kg<br>(camund<br>ongo) | % de Inibição<br>de MAGL a 1<br>uM<br>(camundongo) | MAGL no<br>cérebro de<br>camundon<br>go (IC <sub>50</sub> ,<br>uM) |
|---------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 227     |                                                         |                                                            |                                                     |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 228     |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |
| 229     |                                                         |                                                            | ***                                                 |                                                     | ###                                                             | ###                                                | ***                                                                |

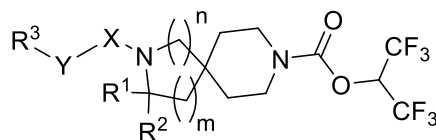
\*\*\* IC<sub>50</sub> é menor ou igual a 100 nM; \*\* IC<sub>50</sub> é maior do que 100 nM e menor do que 1  $\mu$ M; \* IC<sub>50</sub> é maior ou igual a 1  $\mu$ M e menor ou igual a 10  $\mu$ M.

### é % de inibição maior ou igual a 75%; ## é % de inibição menor que 75% e maior que 25%; # é % de inibição maior ou igual a 25%.



REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de Fórmula (III):



Fórmula (III);

em que:

X é -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)-;

Y é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila ou C<sub>3-8</sub> cicloalquila;

R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre C<sub>1-6</sub> alquila, halogênio, -CN, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila), fenila, -CH<sub>2</sub>-fenila, C<sub>1-9</sub> heteroarila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> e -CH<sub>2</sub>C(O)N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila), fenila e C<sub>1-9</sub> heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou dois R<sup>5</sup>; ou dois R<sup>4</sup> adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou dois R<sup>5</sup>;

cada R<sup>5</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-6</sub> heteroalquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>3-8</sub> cicloalquila), C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> e -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila) opcionalmente substituída com C<sub>1-6</sub> alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

cada  $R^8$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

n é 0 ou 1; e

m é 1 ou 2; desde que, quando n for 0, então, m é 2; e quando n for 1, então, m é 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Y é uma ligação.

3. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Y é  $C_{1-6}$  alquila.

4. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que Y é  $-CH_2-$ .

5. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Y é  $C_{1-6}$  haloalquila.

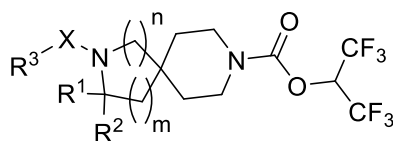
6. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que Y é  $-CF_2-$ .

7. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1,

**caracterizado** pelo fato de que Y é C<sub>3-8</sub> cicloalquila.

8. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Y é ciclopropila.

9. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de Fórmula (I):



Fórmula (I);

em que:

X é -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)-;

R<sup>1</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>2</sup> é H ou C<sub>1-6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos com um, dois ou três R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre C<sub>1-6</sub> alquila, halogênio, -CN, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila), fenila, -CH<sub>2</sub>-fenila, C<sub>1-9</sub> heteroarila, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> e -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila), fenila e C<sub>1-9</sub> heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou dois R<sup>5</sup>; ou dois R<sup>4</sup> adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou dois R<sup>5</sup>;

cada R<sup>5</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-6</sub> heteroalquila, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -C<sub>1-6</sub> alquil(C<sub>3-8</sub>

cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída com  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre H e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

$n$  é 0 ou 1; e

$m$  é 1 ou 2; desde que, quando  $n$  for 0, então,  $m$  é 2; e quando  $n$  for 1, então,  $m$  é 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é H.

11. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que  $R^2$  é H.

12. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  e  $R^2$  são ambos H.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que X é  $-CH_2-$ .

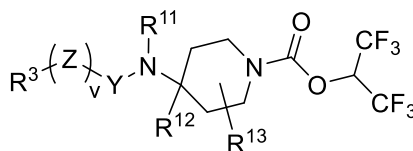
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que X é  $-C(O)-$ .

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que  $n$  é 0 e  $m$  é 2.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14,

**caracterizado** pelo fato de que  $n$  é 1 e  $m$  é 1.

17. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de Fórmula (II):



Fórmula (II);

em que:

$Y$  é  $-CH_2-$  ou  $-C(O)-$ ;

$Z$  é  $C_{3-6}$  cicloalquila;

$R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros ou um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros; em que o anel de heteroarila com 5 a 6 membros e o anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros são opcionalmente substituídos com um, dois ou três  $R^4$ ;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila, halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila,  $-CH_2$ -fenila,  $C_{1-9}$  heteroarila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2R^6$  e  $-CH_2CO_2R^6$ ; em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila), fenila e  $C_{1-9}$  heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou dois  $R^5$ ; ou dois  $R^4$  adjacentes formam uma cicloalquila com 6 membros ou anel heterocicloalquila com 6 membros, em que os anéis de cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídos com um ou dois  $R^5$ ;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila,  $-CO_2R^6$ ,  $-CH_2CO_2R^6$  e  $-C_{1-6}$  alquil- $(C_{2-9}$  heterocicloalquila) opcionalmente substituída com  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado dentre  $H$  e  $C_{1-6}$  alquila;

cada  $R^7$  é independentemente selecionado dentre H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{3-8}$  cicloalquila;

$R^{11}$  é H,  $C_{1-6}$  alquila ou  $-C_{1-6}$  alquil-O- $C_{1-6}$  alquila;

$R^{12}$  é  $C_{1-6}$  alquila;

$R^{13}$  é H ou  $C_{1-6}$  alquila; e

$v$  é 0 ou 1;

ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que  $R^{13}$  é H.

19. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 17 ou 18, **caracterizado** pelo fato de que  $v$  é 0.

20. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 17 ou 18, **caracterizado** pelo fato de que  $v$  é 1.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, **caracterizado** pelo fato de que Y é  $-C(O)-$ .

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, **caracterizado** pelo fato de que Y é  $-CH_2-$ .

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 22, **caracterizado** pelo fato de que  $R^{11}$  é  $C_{1-6}$  alquila.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 23, **caracterizado** pelo fato de que  $R^{12}$  é  $-CH_3$ .

25. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três  $R^4$ .

26. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ .

27. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois ou três  $R^4$ , em que dois  $R^4$  adjacentes formam um anel heterocicloalquila com 6 membros opcionalmente substituído com um ou dois  $R^5$ .

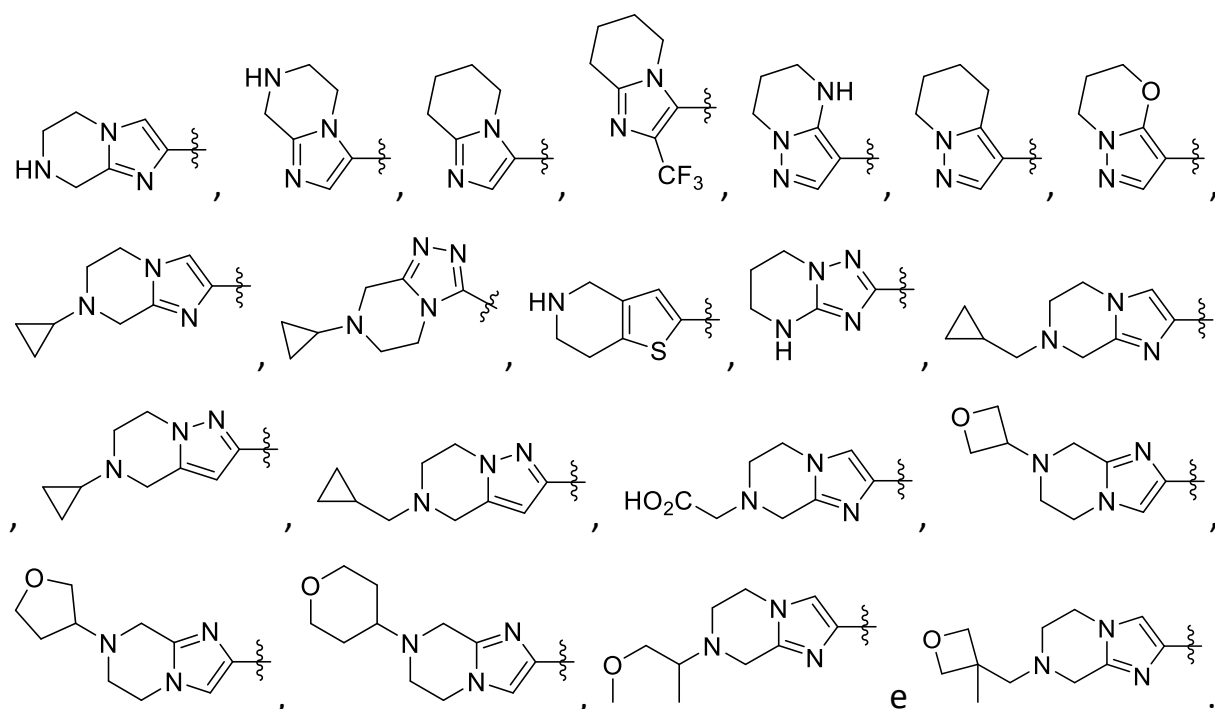
28. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros não substituído.

29. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com dois  $R^4$  adjacentes, em que os dois  $R^4$  adjacentes formam um anel de heterocicloalquila com 6 membros substituído com um  $R^5$ .

30. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com

a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que  $R^5$  é selecionado dentre  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  heteroalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $-C_{1-6}$  alquil( $C_{3-8}$  cicloalquila),  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e  $-CH_2CO_2H$ .

31. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é selecionado dentre:



32. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, fenila,  $-OR^7$ ,  $-CO_2H$  e  $-CH_2CO_2H$ , e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas com um ou dois  $R^5$ .

33. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido,



estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila, e em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas com um ou dois  $R^5$ , e cada  $R^5$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-9}$  heterocicloalquila ou  $-CO_2H$ .

34. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros não substituído.

35. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 34, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 5 membros selecionado dentre um anel de pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol.

36. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um, dois ou três  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $-C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila e  $C_{2-9}$  heterocicloalquila, em que  $C_{2-9}$  heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um ou dois  $R^5$ .

37. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila com 6 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é

independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila e C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, em que C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um R<sup>5</sup>, e R<sup>5</sup> é -CO<sub>2</sub>H.

38. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros não substituído.

39. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 38, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila com 6 membros selecionado dentre um anel de piridina, pirimidina, piridazina e pirazina.

40. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 a 10 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>.

41. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>.

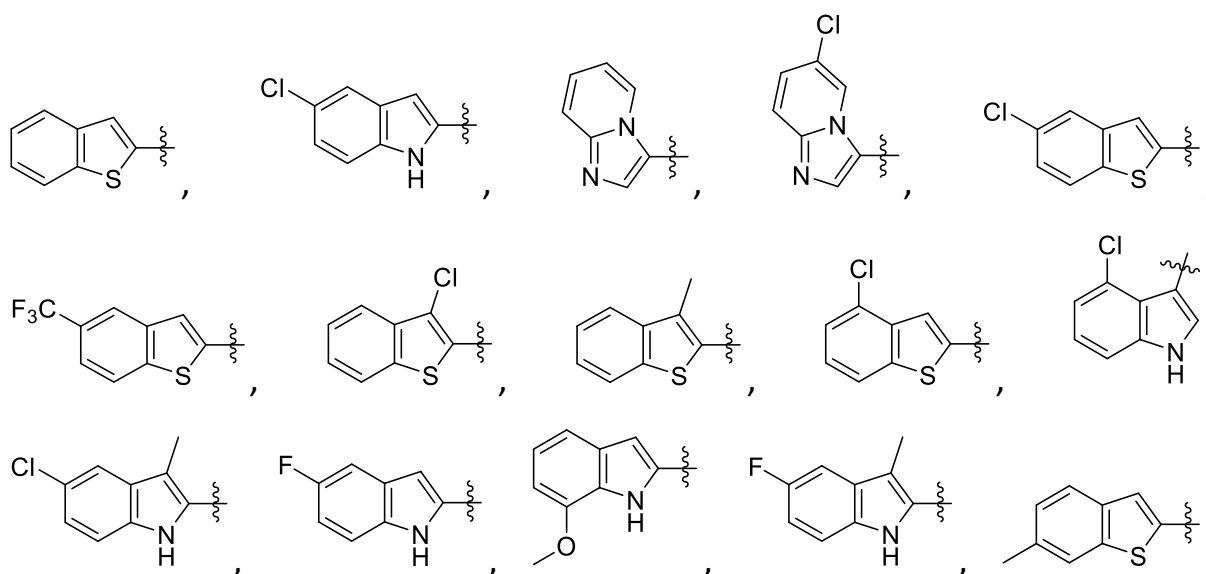
42. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 41, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>3</sup> é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um, dois ou três R<sup>4</sup>, em que cada R<sup>4</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, -CN, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, -OR<sup>7</sup> e -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

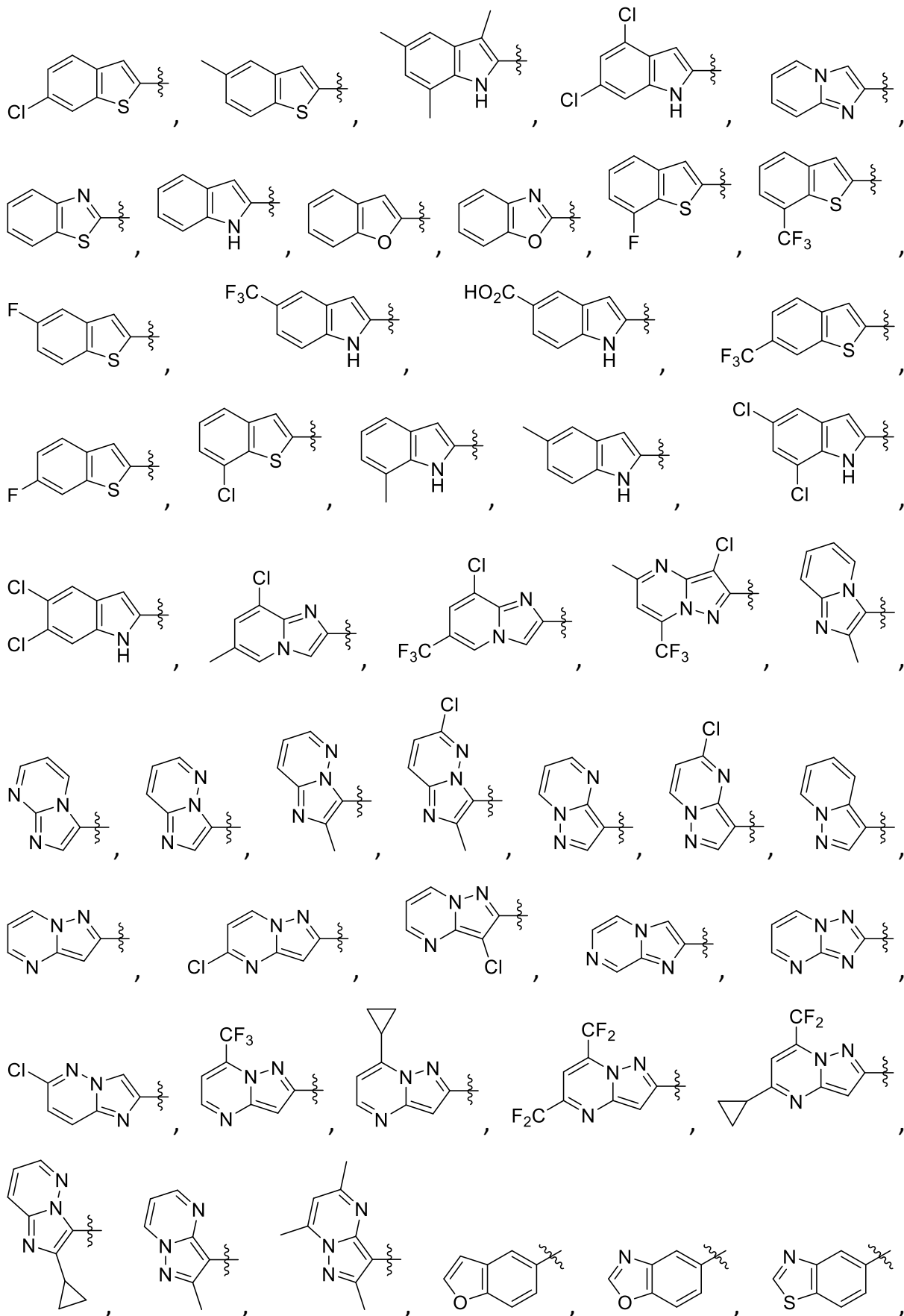
43. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 42, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros substituído com um ou dois  $R^4$ , em que cada  $R^4$  é independentemente selecionado dentre halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  haloalquila.

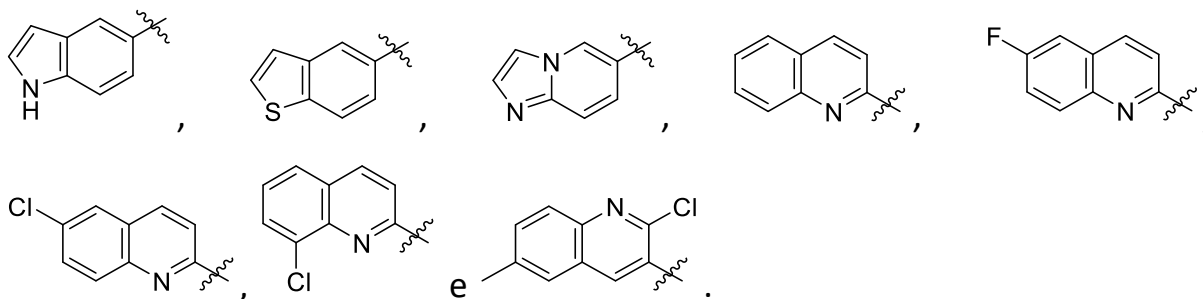
44. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros não substituído.

45. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 44, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é um anel de heteroarila bicíclico com 9 membros selecionado dentre um anel de benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolopiridina, imidazopiridina e pirrolopiridina.

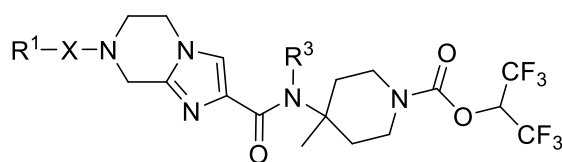
46. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é selecionado dentre:







47. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

em que:

X é uma ligação, -C(O)- ou -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> é selecionado dentre C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, fenila e C<sub>1-9</sub> heteroarila; em que C<sub>3-8</sub> cicloalquila, C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila, fenila e C<sub>1-9</sub> heteroarila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três R<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> é independentemente selecionado dentre halogênio, C<sub>1-6</sub> alquila e C<sub>1-6</sub> haloalquila; e

R<sup>3</sup> é H, C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-6</sub> alquil-OH ou -C<sub>1-6</sub> alquil-O-C<sub>1-6</sub> alquila;

ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

48. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado** pelo fato de que X é uma ligação.

49. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado** pelo fato de que X é -C(O)-.

50. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado** pelo fato de que X é -S(O)<sub>2</sub>-.

51. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é C<sub>1-6</sub> alquila.

52. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é C<sub>1-6</sub> haloalquila.

53. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é C<sub>3-8</sub> cicloalquila opcionalmente substituída com um, dois ou três R<sup>2</sup>.

54. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é C<sub>2-9</sub> heterocicloalquila opcionalmente substituída com um, dois ou três R<sup>2</sup>.

55. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é fenila opcionalmente substituída com um, dois ou três R<sup>2</sup>.

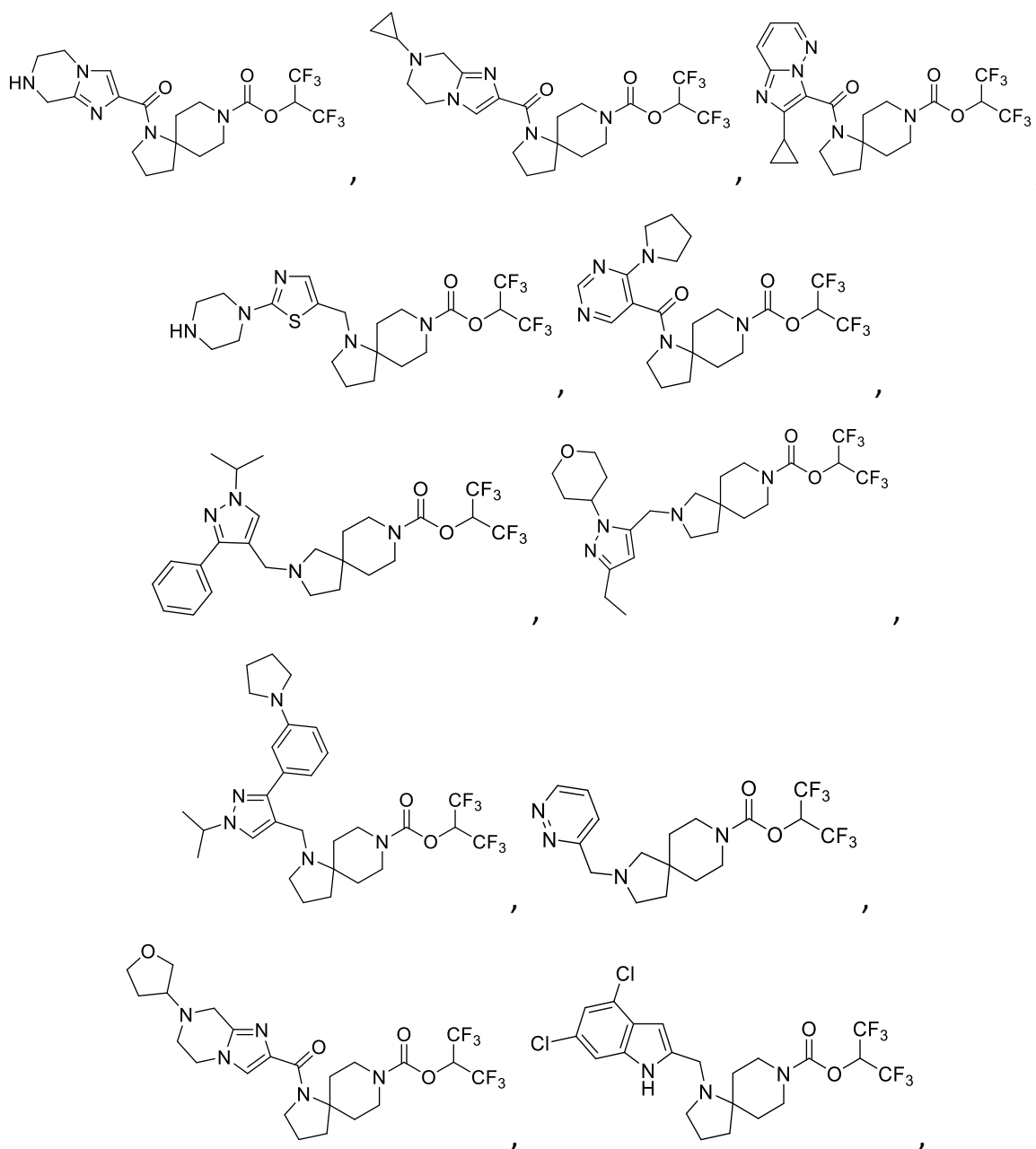
56. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> é C<sub>1-9</sub> heteroarila opcionalmente substituída com um, dois ou três R<sup>2</sup>.

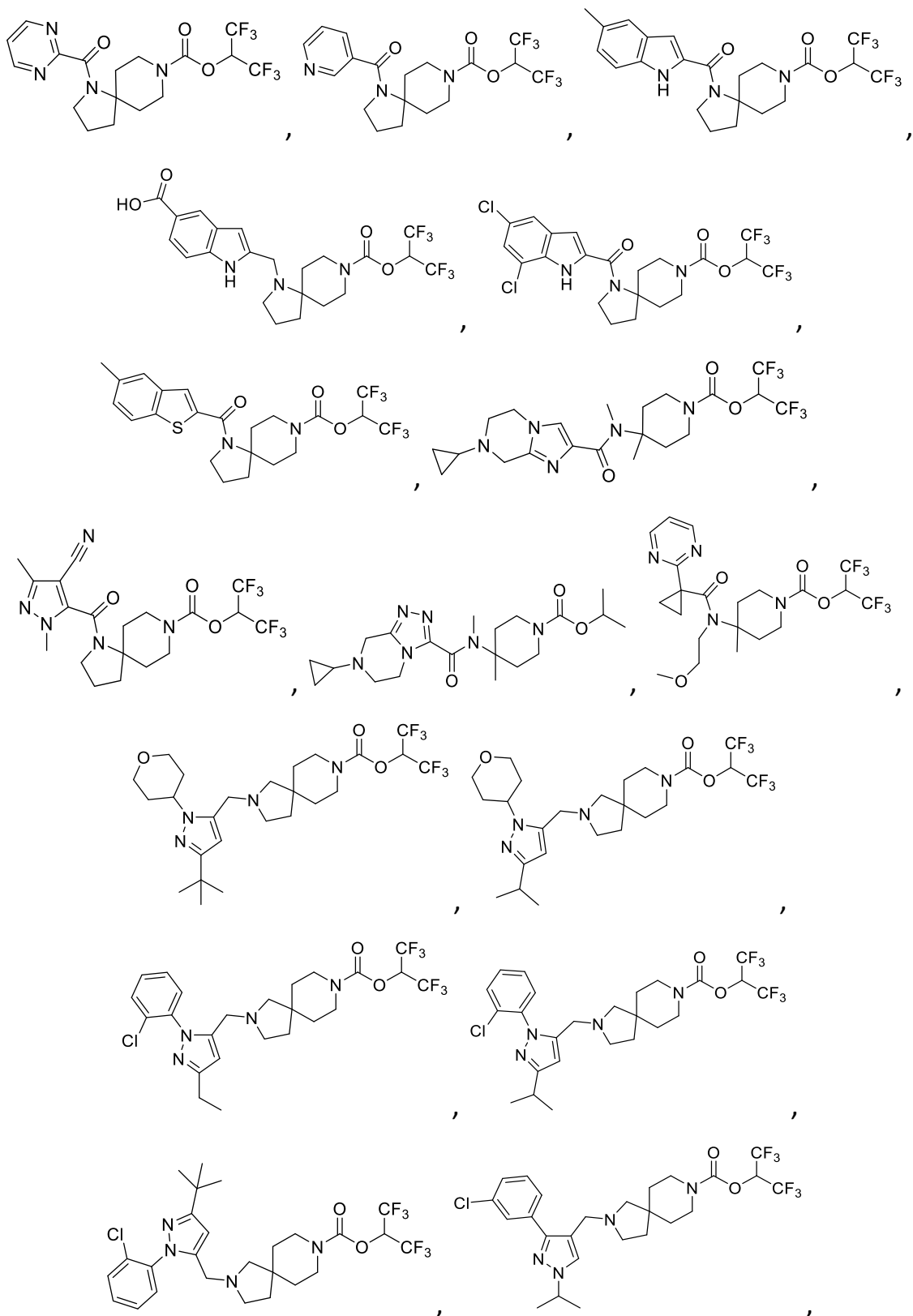
57. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido,

estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 56, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é H.

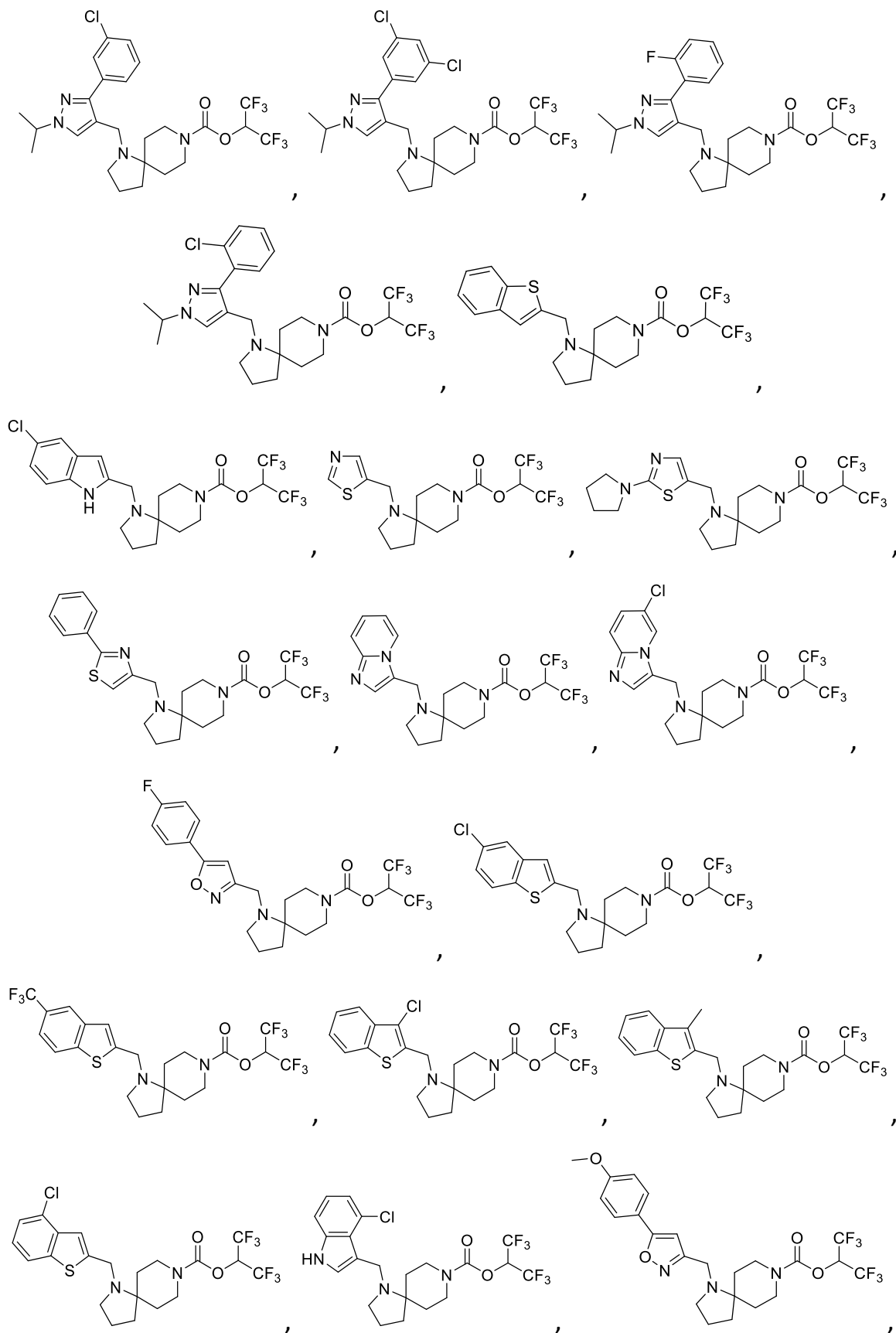
58. Composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 56, **caracterizado** pelo fato de que  $R^3$  é  $C_{1-6}$  alquila.

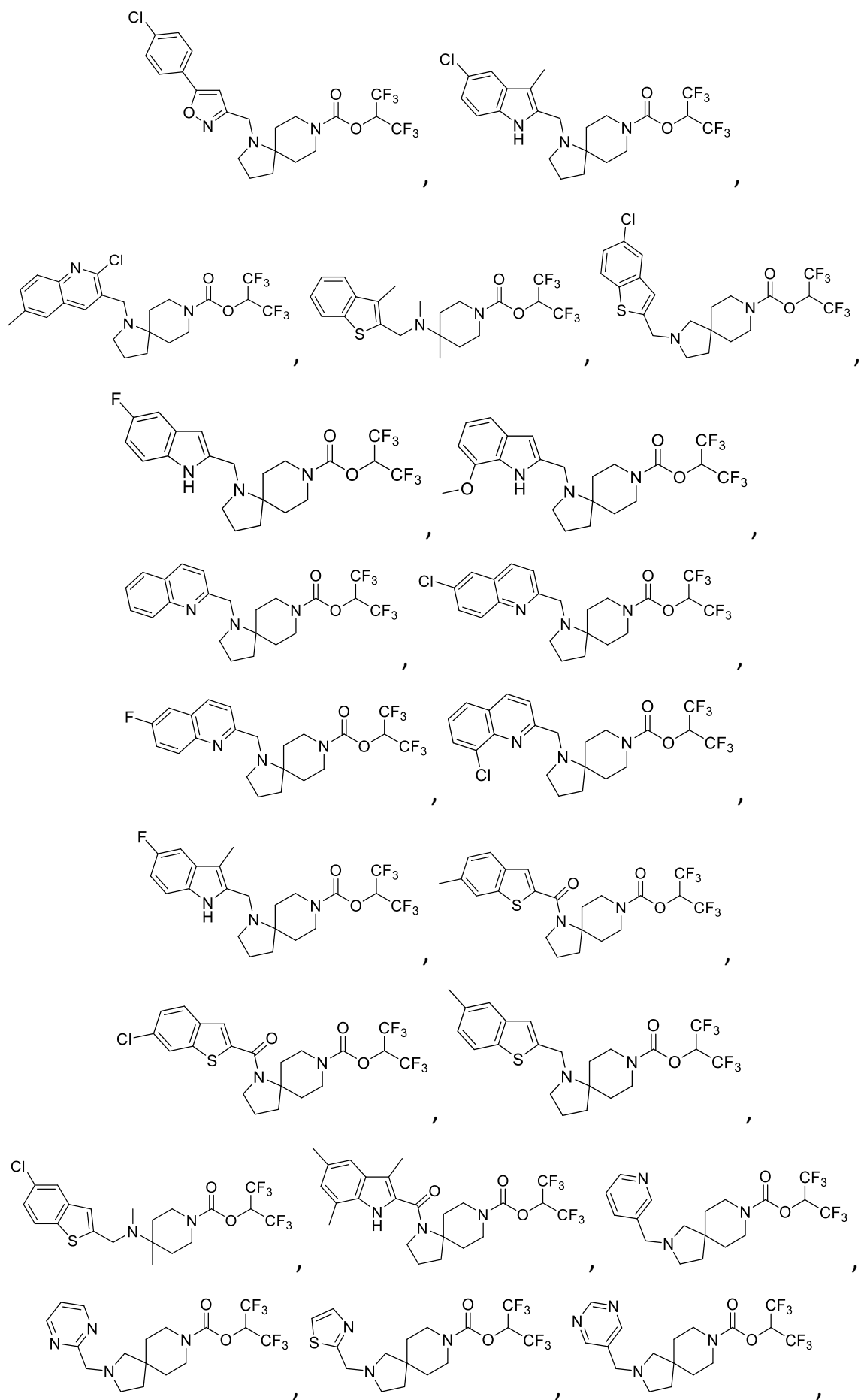
59. Composto, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado dentre:

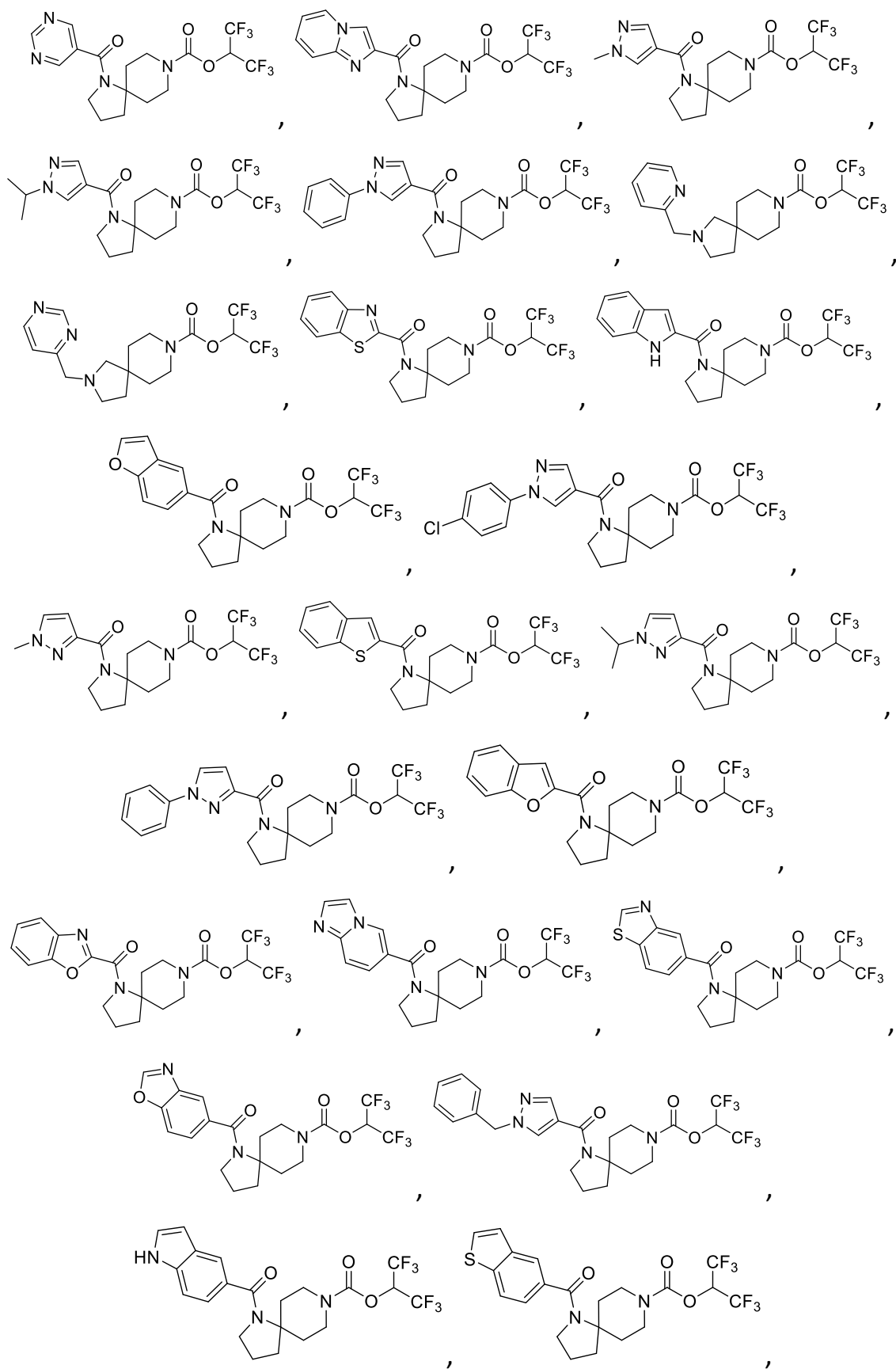


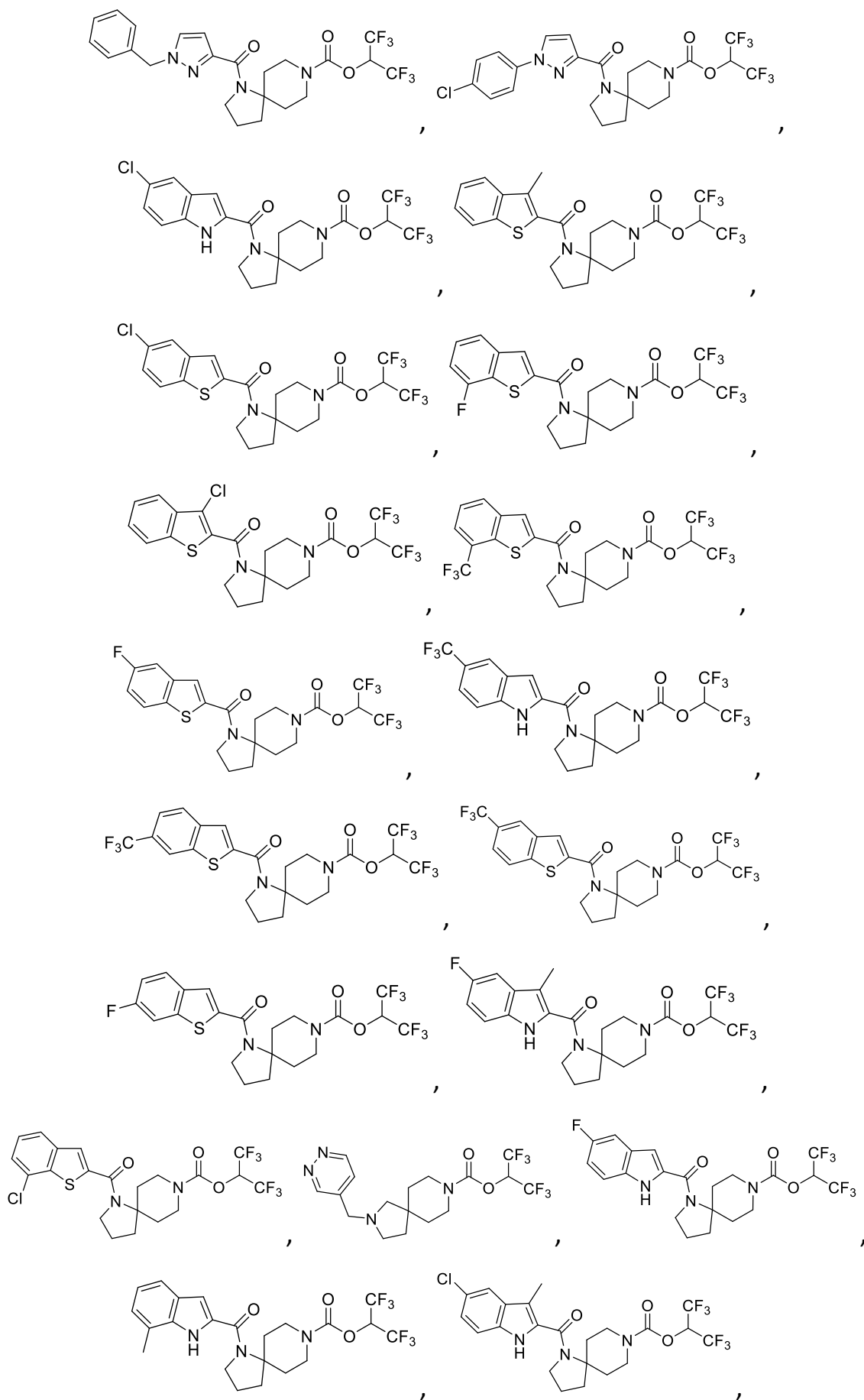


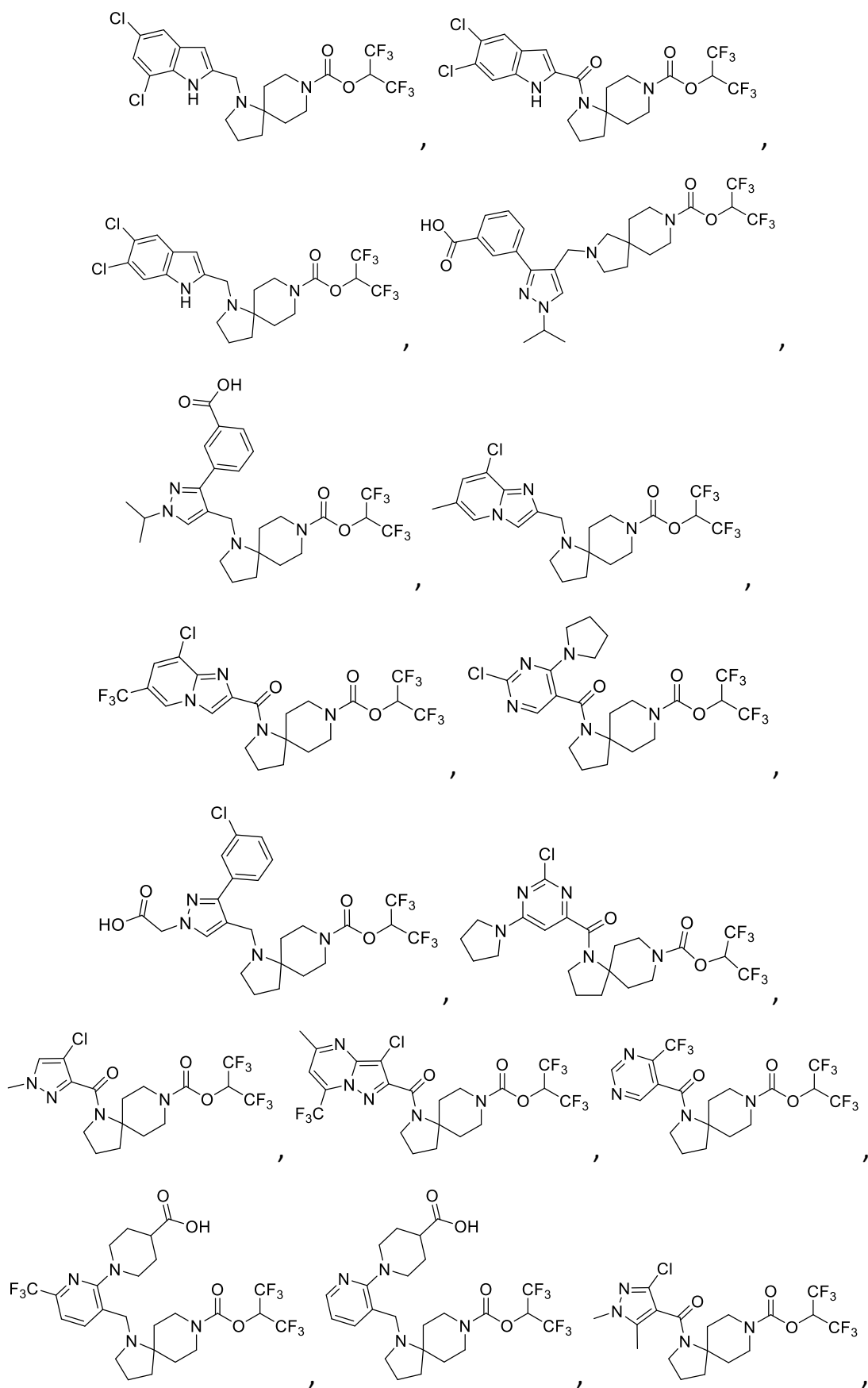


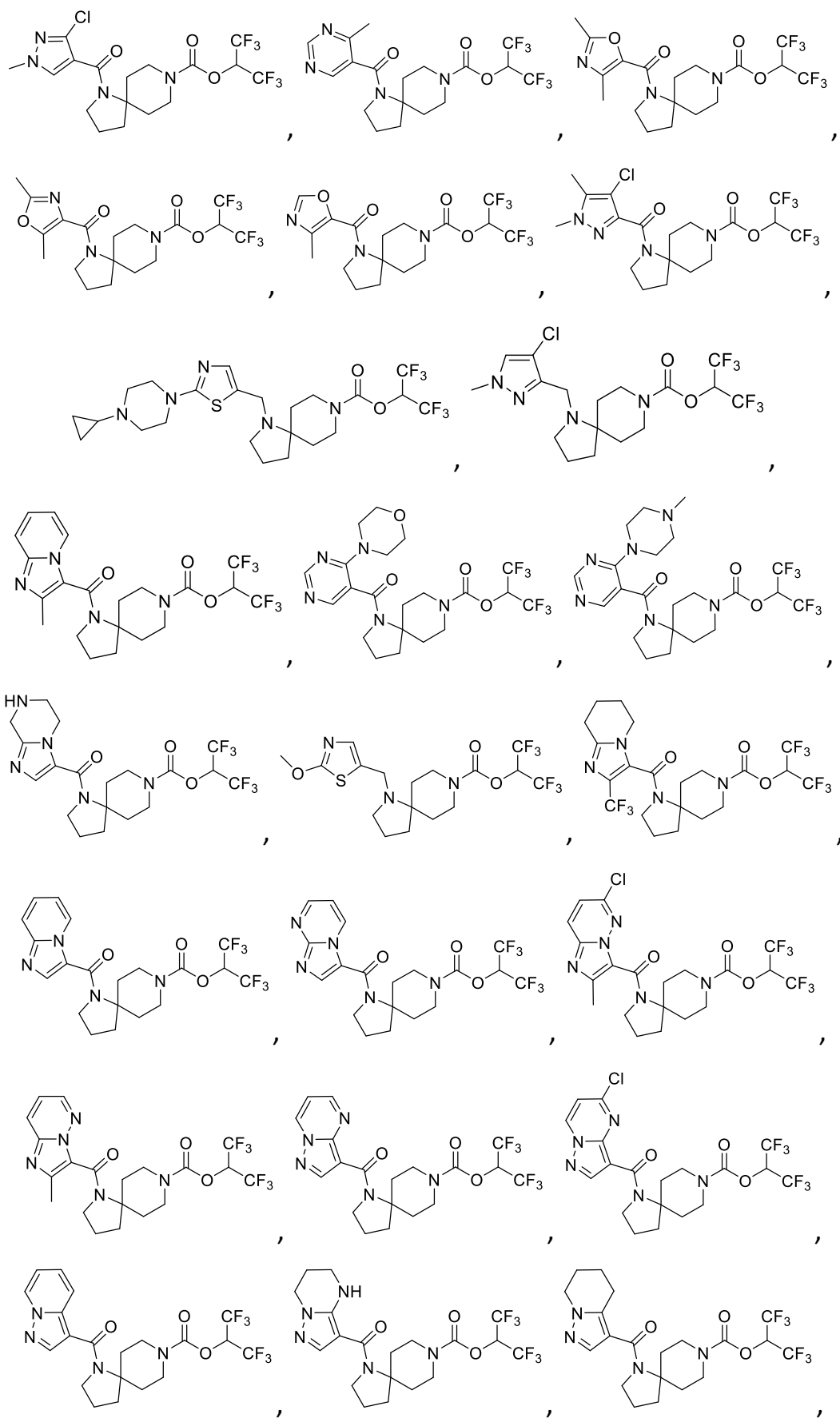


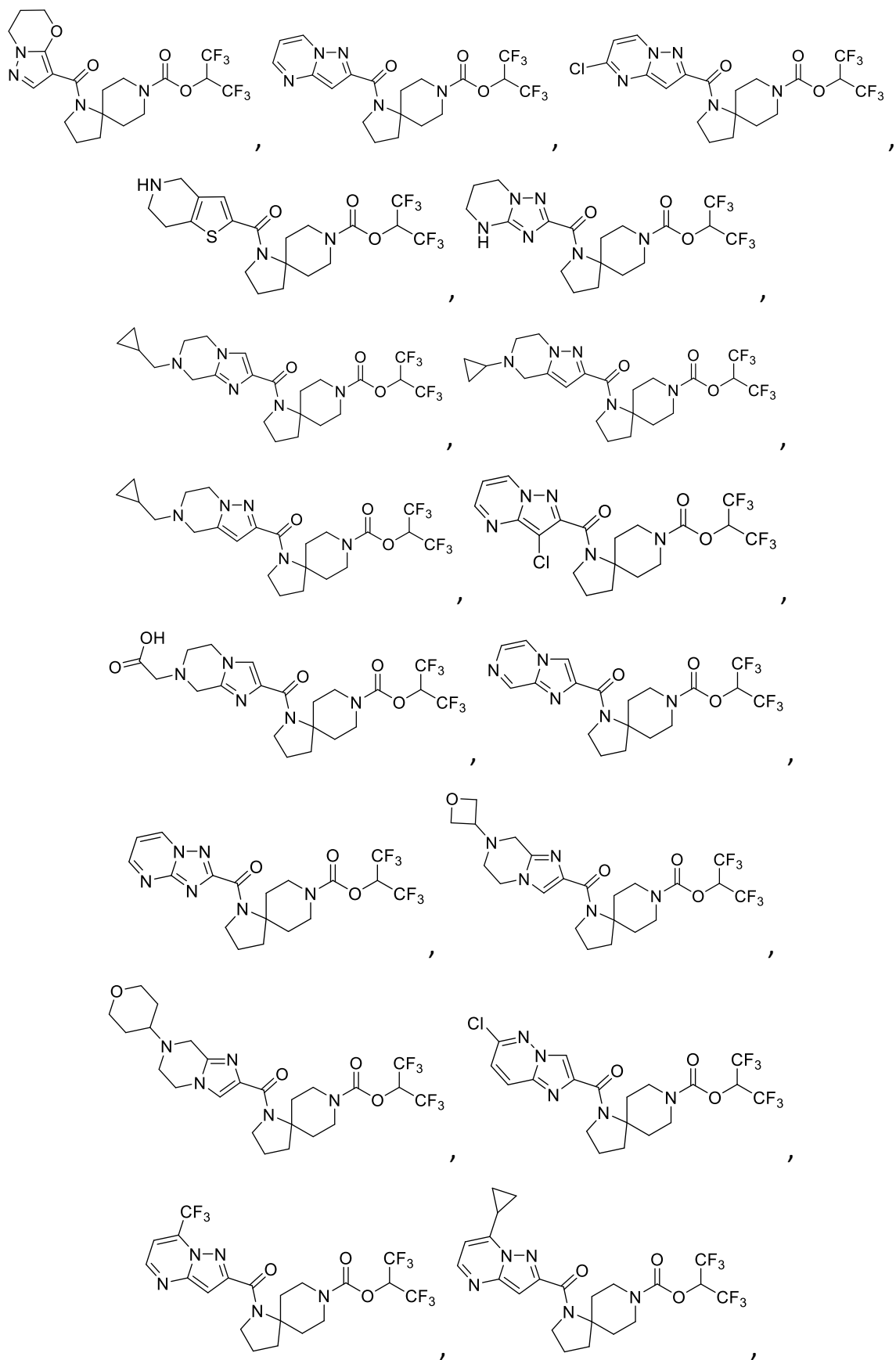


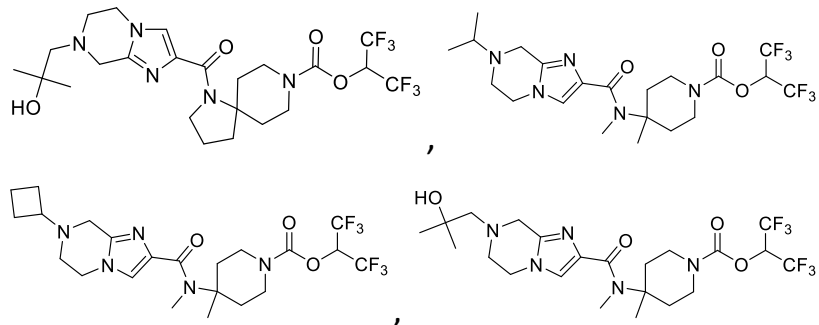
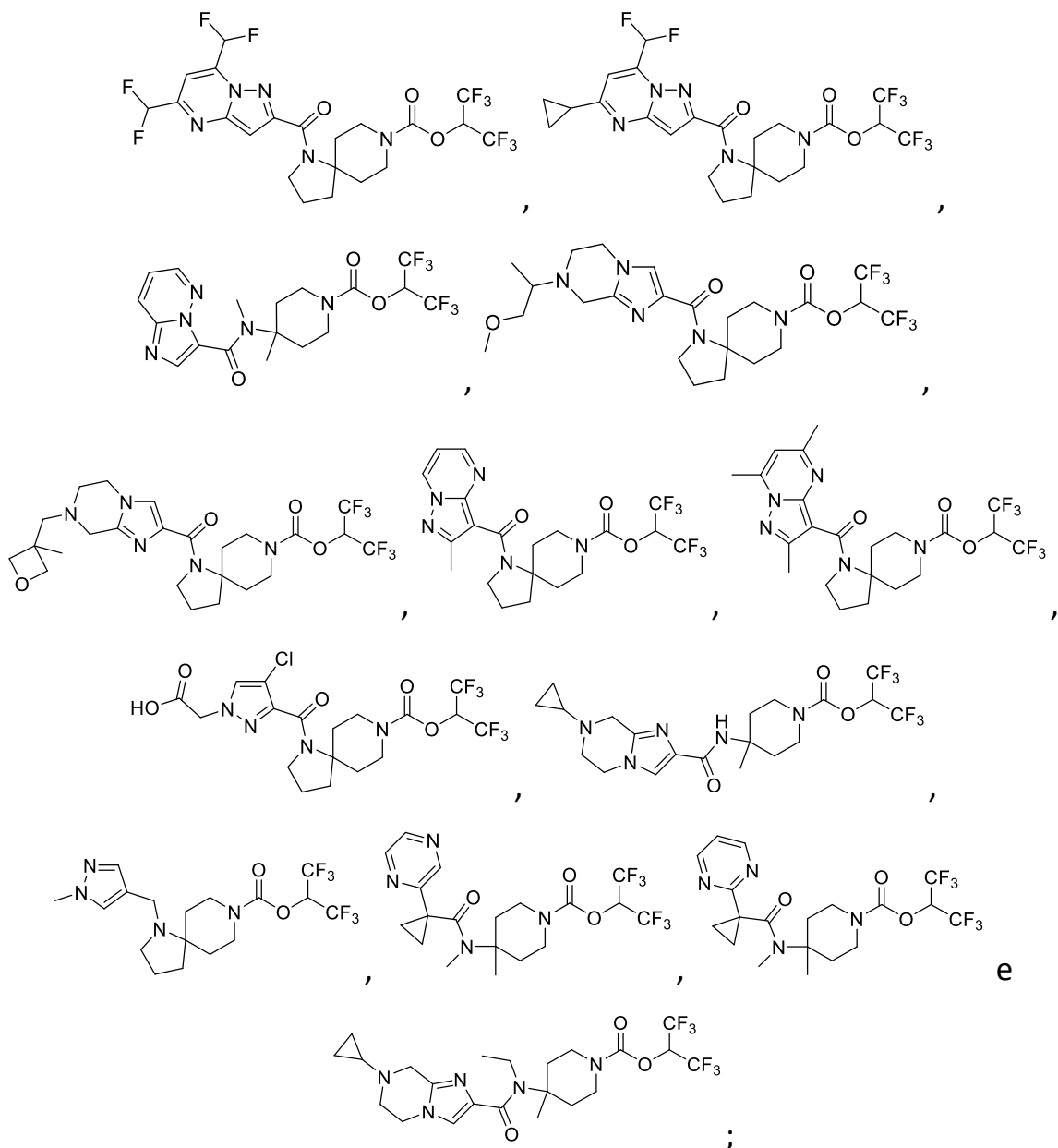




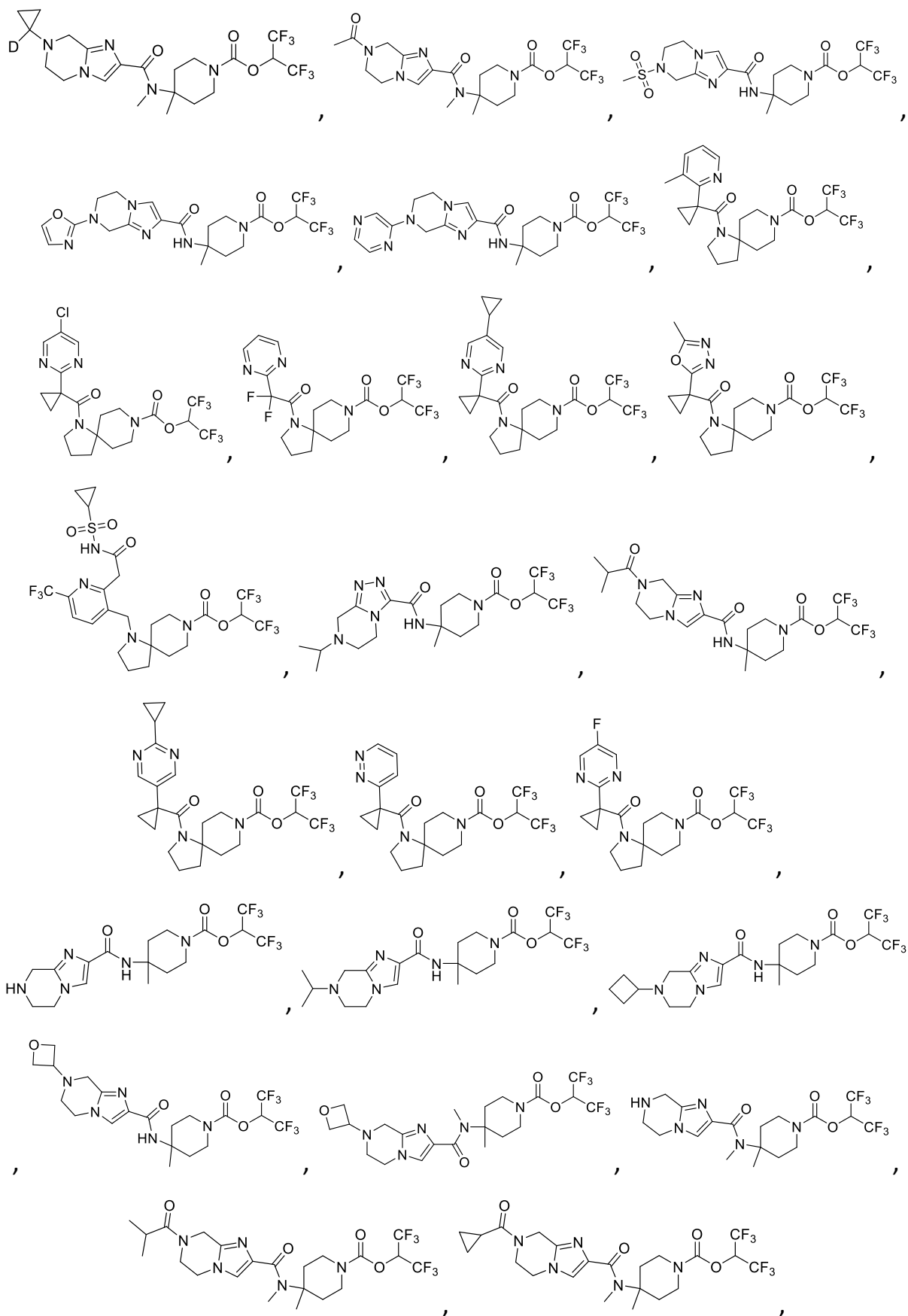


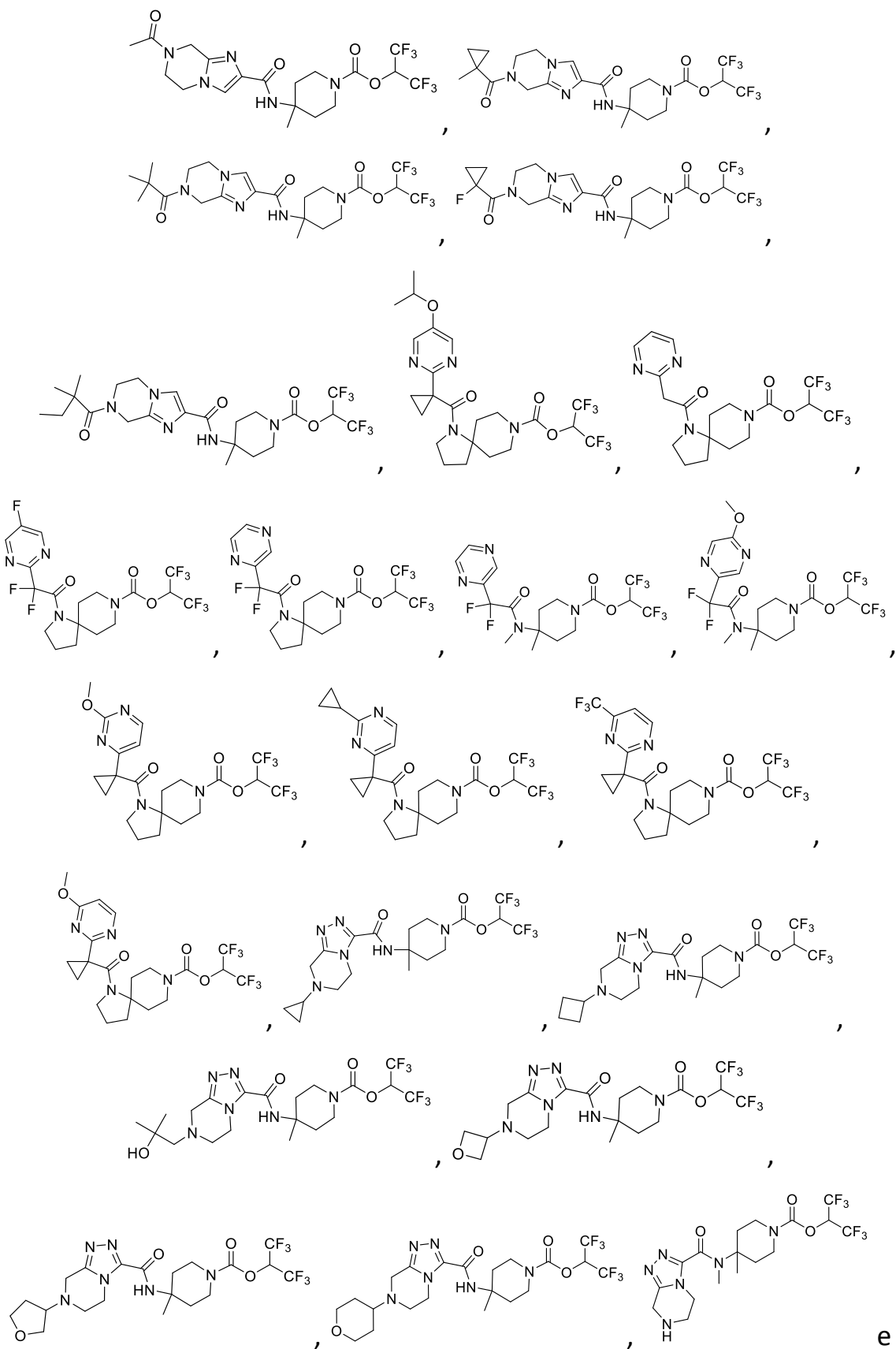


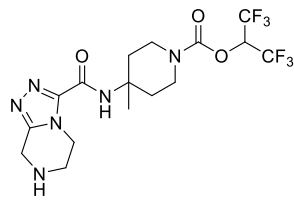












ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

61. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 60, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

62. Método para tratar dor em um paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou um solvato, hidrato, tautômero, *N*-óxido, estereoisômero, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 60, a um paciente que necessita do mesmo para tratar a dita dor.

63. Método de acordo com a reivindicação 62, **caracterizado** pelo fato de que a dor é dor neuropática.

64. Método de acordo com a reivindicação 62, **caracterizado** pelo fato de que a dor é dor inflamatória.

65. Método para tratar uma doença ou distúrbio em um paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao paciente que necessita do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 60, em que a doença ou distúrbio é selecionado dentre enxaqueca, distúrbio de epilepsia/convulsão, neuromielite óptica (NMO), síndrome de Tourette, distúrbio de tique motor persistente, distúrbio de tique vocal persistente e dor abdominal associada à síndrome do

intestino irritável.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou distúrbio é enxaqueca.

67. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou distúrbio é distúrbio de epilepsia/convulsão.

68. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou distúrbio é neuromielite óptica (NMO).

69. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou distúrbio é síndrome de Tourette.

70. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou distúrbio é distúrbio de tique motor persistente.

71. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou distúrbio é distúrbio de tique vocal persistente.

72. Método de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou distúrbio é dor abdominal associada à síndrome do intestino irritável.

RESUMO

**COMPOSTOS DE ESPIROCICLO E MÉTODOS PARA PRODUZIR E USAR OS  
MESMOS**

São fornecidos na presente invenção compostos e composições úteis como moduladores de MAGL. Ademais, os compostos e composições em questão são úteis para o tratamento de dor.