



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

(21) BR 112021003496-0 A2



(22) Data do Depósito: 30/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 18/05/2021

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR DOENÇA CARDÍACA, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU AFECÇÃO ASSOCIADA À CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA AO ESPESSEAMENTO SECUNDÁRIO DA PAREDE DO VENTRÍCULO ESQUERDO, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA À PEQUENA CAVIDADE DO VENTRÍCULO ESQUERDO E OBLITERAÇÃO DA CAVIDADE, CONTRAÇÃO HIPERDINÂMICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO, ISQUEMIA MIOCÁRDICA OU FIBROSE CARDÍACA, OU AFECÇÃO SELECIONADA DENTRE DISTROFIAS MUSCULARES E DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO, PARA INIBIR O SARCÔMERO CARDÍACO

(51) Int. Cl.: A61P 9/00; C07D 241/08; C07D 241/38; C07D 401/04; C07D 401/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2018 US 62/726,162.

(71) Depositante(es): CYTOKINETICS, INC..

(72) Inventor(es): CHIHYUAN CHUANG; BRADLEY P. MORGAN; MARK VANDERWAL; LUKE W. ASHCRAFT; KEVIN LAU.

(86) Pedido PCT: PCT US2019049118 de 30/08/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/047447 de 05/03/2020

(85) Data da Fase Nacional: 24/02/2021

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR DOENÇA CARDÍACA, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU AFECÇÃO ASSOCIADA À CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA AO ESPESSEAMENTO SECUNDÁRIO DA PAREDE DO VENTRÍCULO ESQUERDO, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA À PEQUENA CAVIDADE DO VENTRÍCULO ESQUERDO E OBLITERAÇÃO DA CAVIDADE, CONTRAÇÃO HIPERDINÂMICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO, ISQUEMIA MIOCÁRDICA OU FIBROSE CARDÍACA, OU AFECÇÃO SELECIONADA DENTRE DISTROFIAS MUSCULARES E DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO, PARA INIBIR O SARCÔMERO CARDÍACO. Trata-se de compostos de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que R1, R2A, R2B, R3, R4 e R5 são conforme definido no presente documento. Também é fornecida uma composição farmaceuticamente aceitável que compreende um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Também são fornecidos métodos de uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR DOENÇA CARDÍACA, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU AFECÇÃO ASSOCIADA À CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA AO ESPESSAMENTO SECUNDÁRIO DA PAREDE DO VENTRÍCULO ESQUERDO, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA À PEQUENA CAVIDADE DO VENTRÍCULO ESQUERDO E OBLITERAÇÃO DA CAVIDADE, CONTRAÇÃO HIPERDINÂMICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO, ISQUEMIA MIOCÁRDICA OU FIBROSE CARDÍACA, OU AFECÇÃO SELECIONADA DENTRE DISTROFIAS MUSCULARES E DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO, PARA INIBIR O SARCÔMERO CARDÍACO

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório nº U.S. 62/726.162, depositado em 31 de agosto de 2018, intitulado “CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS”, cujo conteúdo está incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

CAMPO

[002] São fornecidos no presente documento compostos heterocíclicos, composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, e métodos de tratamento de várias doenças e afecções cardíacas com tais compostos.

FUNDAMENTOS

[003] A divulgação se refere a certas entidades químicas que modulam seletivamente o sarcômero cardíaco, e especificamente a certas entidades químicas, composições farmacêuticas e métodos de tratamento de várias doenças e afecções cardíacas.

[004] O sarcômero cardíaco é composto por uma rede de proteínas

contráteis e estruturais que regulam a função do músculo cardíaco. Os componentes do sarcômero cardíaco apresentam alvos para o tratamento de várias doenças e afecções cardíacas, por exemplo, aumentando a contratilidade ou facilitando o relaxamento completo para modular a função sistólica e diastólica, respectivamente. A força e a velocidade de contração do músculo cardíaco são os principais determinantes da função do órgão e são moduladas pelas interações cíclicas de actina e miosina. A regulação de ligação de actina e miosina é determinada por uma rede de proteínas reguladoras de miofilamento e o nível de Ca^{2+} intracelular. O complexo de troponina e a tropomiosina são proteínas de filamentos finos que regem a disponibilidade dos sítios de ligação à actina, e as cadeias leves essenciais e reguladoras e a proteína C de ligação à miosina modulam a posição e as propriedades mecânicas de miosina.

[005] Anormalidades no sarcômero cardíaco foram identificados como a causa principal de uma variedade de doenças e afecções cardíacas, como cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Mutações nas proteínas do sarcômero causam doença tornando o músculo cardíaco “hiper” ou “hipo” contrátil. Os moduladores do sarcômero cardíaco podem ser usados para reequilibrar a contratilidade e interromper ou reverter o curso da doença.

[006] Os agentes atuais que alvejam o sarcômero cardíaco, como inotrópicos (fármacos que aumentam a capacidade contrátil do coração) são pouco seletivos para o tecido cardíaco, o que leva a efeitos adversos reconhecidos que limitam seu uso. Esses efeitos adversos incluem dano celular causado por uma taxa elevada de gasto de energia, exacerbação de anormalidades de relaxamento e potenciais efeitos colaterais arritmogênicos que podem resultar de concentrações aumentadas de Ca^{2+} citosólico e AMP cíclico no miocárdio inotropicamente estimulado. Dadas as limitações dos agentes atuais, novas abordagens são necessárias para melhorar a função

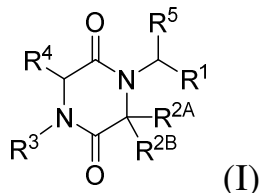
cardíaca em HCM e HFpEF.

[007] Existe uma necessidade de agentes que explorem novos mecanismos de ação e possam ter melhores resultados em termos de alívio de sintomas, segurança e mortalidade do paciente, tanto a curto prazo como a longo prazo. Novos agentes com um índice terapêutico aprimorado em relação aos agentes atuais fornecerão um meio para atingir esses resultados clínicos. A seletividade de agentes direcionados ao sarcômero cardíaco (por exemplo, alvejando a miosina cardíaca) foi identificada como um meio importante para atingir esse índice terapêutico aprimorado. A presente divulgação fornece tais agentes (particularmente inibidores de sarcômero cardíaco) e métodos para seu uso. Esses agentes são inibidores alostéricos de miosina cardíaca. Os benefícios desses compostos incluem um índice terapêutico mais amplo, menos impacto sobre o relaxamento cardíaco, melhor farmacocinética e melhor segurança.

[008] A presente divulgação fornece entidades químicas, composições farmacêuticas e métodos para o tratamento de insuficiência cardíaca incluindo HCM e HFpEF. As composições são inibidores do sarcômero cardíaco, por exemplo, inibidores de miosina cardíaca.

BREVE SUMÁRIO

[009] Em um aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R²ᴬ, R²ᴮ e R³ são definidos por qualquer um de (i) a (iii):

(i) R²ᴬ é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; e

R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

ou

(ii) R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e

R^3 é alquila substituída ou não substituída;

ou

(iii) R^{2A} e R^{2B} são tomados em conjunto com átomo de carbono ao qual são fixados para formar G^1 , em que G^1 é uma cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; e

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

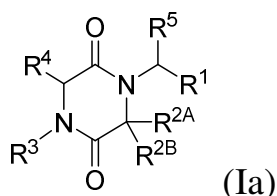
em que, quando uma ou mais dentre as provisões (a) a (c) se aplicam, então, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi:

(a) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (i) e R^3 é fenila substituída ou não-substituída;

(b) R^{2A} e R^3 são conforme definido por (ii) e R^{2B} é 4-metoxifenila;

(c) R^{2a} e R^{2b} são conforme definido por (iii) e R^3 é 4-metoxifenilmetila.

[0010] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ia), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

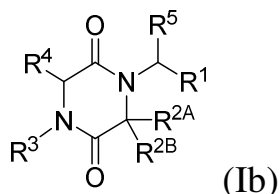
R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando R^3 é fenila substituída ou não-substituída, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0011] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ib), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

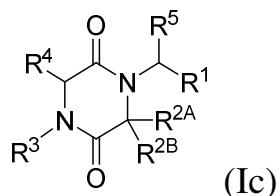
R^3 é alquila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando R^{2b} é 4-metoxifenila, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0012] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ic), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em piridila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R^{2A} e R^{2B} são tomados em conjunto com átomo de carbono ao

qual são fixados para formar G^1 , em que G^1 é uma cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila;

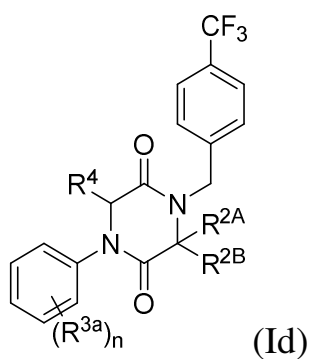
R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0013] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Id), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída,

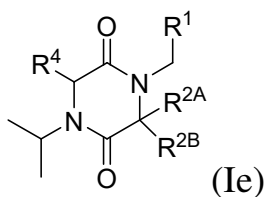
arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

n é 0, 1 ou 2;

R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em halo e ciano; e

R^4 é H.

[0014] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ie), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

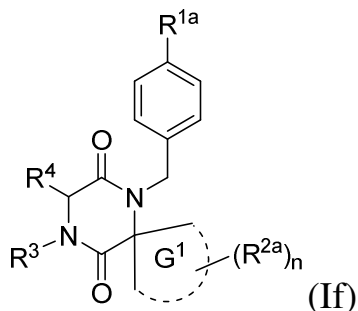
R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e

R^4 é H;

em que, quando R^{2B} é 4-metoxifenila, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0015] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (If), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

G^1 é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila

substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída e anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila;

R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída;

R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcoxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída;

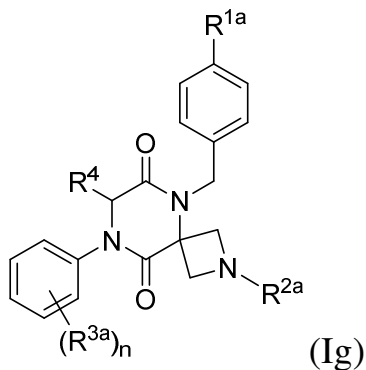
n é 0, 1, 2 ou 3;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída; e

R^4 é H;

em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^{1a} não é metila ou metóxi.

[0016] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ig), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída;

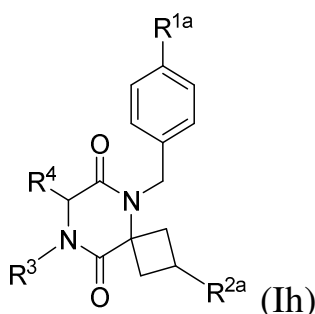
R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcoxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída;

n é 0, 1, 2 ou 3;

R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em halo e ciano; e

R^4 é H.

[0017] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ih), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída;

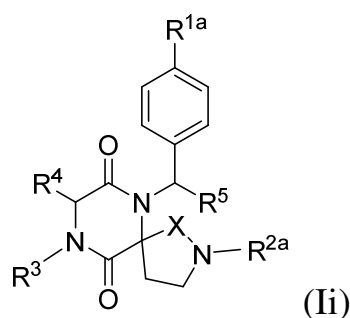
R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcoxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída; e

R^4 é H;

em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^{1a} não é metila ou metóxi.

[0018] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ii), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída;

R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída;

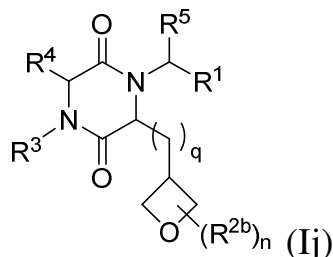
R^4 é H;

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

X é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$;

em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^{1A} não é metila ou metóxi.

[0019] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ij), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^1 é fenila substituída ou não-substituída;

cada R^{2b} É INDEPENDENTEMENTE alquila substituída ou não substituída;

R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

R^4 é H;

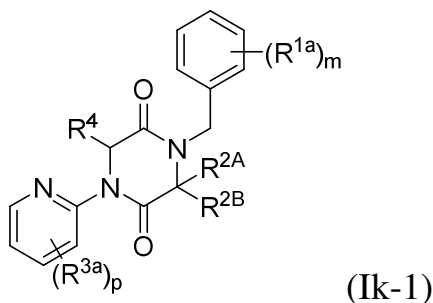
R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

n é 0, 1, ou 2; e

q é 0 ou 1,

em que, quando R^3 é fenila substituída ou não-substituída, então R^1 é fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0020] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ik-1), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída;

m é 0, 1 ou 2;

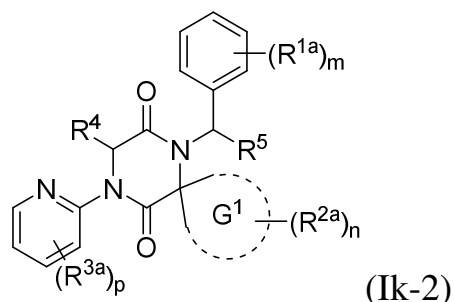
p é 0, 1 ou 2;

cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída;

cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, alquila substituída ou não substituída, alquênica substituída ou não substituída e alcóxi substituído ou não substituído; e

R^4 é H.

[0021] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ik-2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

G^1 é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída;

cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída;

cada R^{2a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminotionila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída;

cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano e alquila substituída ou não substituída,

R^4 é H;

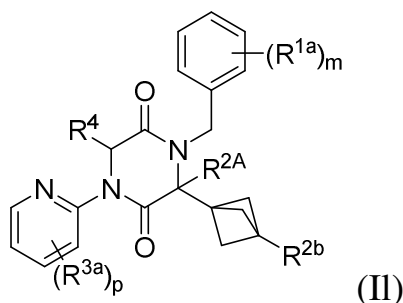
R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1, ou 2; e

p é 0, 1 ou 2.

[0022] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída e hidróxi;

m é 0, 1 ou 2;

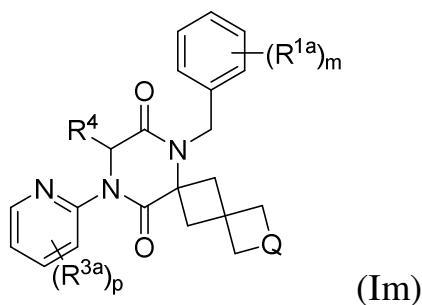
p é 0, 1 ou 2;

cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída;

cada R^{3a} é independentemente halo; e

R^4 é H.

[0023] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Im), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

Q é -O- ou -N(R^{2b})-;

R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em H e acila substituída ou não substituída;

m é 0, 1 ou 2;

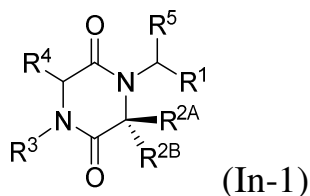
p é 0, 1 ou 2;

cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída;

cada R^{3a} é independentemente halo; e

R⁴ é H.

[0024] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (In-1), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R^{2A}, R^{2B} e R³ são definidos por qualquer um de (i) a (iii):

(i) R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila

substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; e

R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

ou

(ii) R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e

R^3 é alquila substituída ou não substituída;

ou

(iii) R^{2A} e R^{2B} são tomados em conjunto com átomo de carbono ao qual são fixados para formar G^1 , em que G^1 é uma cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; e

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando uma ou mais dentre as provisões (a) a (c) se aplicam, então, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi:

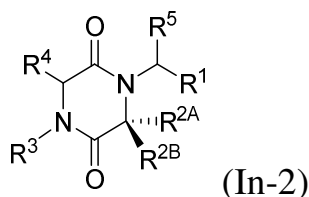
(a) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (i) e R^3 é fenila

substituída ou não-substituída;

(b) R^{2A} e R^3 são conforme definido por (ii) e R^{2B} é 4-metoxifenila;

(c) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (iii) e R^3 é 4-metoxifenilmetila.

[0025] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (In-2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R^{2A} , R^{2B} e R^3 são definidos por qualquer um de (i) a (iii):

(i) R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; e

R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

ou

(ii) R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e

R^3 é alquila substituída ou não substituída;

ou

(iii) R^{2A} e R^{2B} são tomados em conjunto com átomo de carbono ao qual são fixados para formar G^1 , em que G^1 é uma cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; e

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando uma ou mais dentre as provisões (a) a (c) se aplicam, então, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi:

(a) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (i) e R^3 é fenila substituída ou não-substituída;

(b) R^{2A} e R^3 são conforme definido por (ii) e R^{2B} é 4-metoxifenila;

(c) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (iii) e R^3 é 4-metoxifenilmetila.

[0026] São fornecidos, em algumas modalidades, compostos selecionados do grupo que consiste em compostos da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0027] É fornecida, em alguns aspectos, uma composição farmacêutica que contém um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação

do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0028] São fornecidos, em alguns aspectos, métodos de tratamento de doença cardíaca em um sujeito com necessidade dos mesmos, sendo que o método compreende a administração, ao sujeito, de um composto da Fórmula (I) ou uma variação do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica contendo um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação do mesmo ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é cardiomiopatia hipertrófica (HCM). Em algumas modalidades, a HCM é obstrutiva ou não obstrutiva ou é causada por mutações sarcoméricas e/ou não sarcoméricas. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF). Em algumas modalidades, a doença cardíaca é selecionada do grupo que consiste em disfunção diastólica, cardiomiopatia restritiva primária ou secundária, infarto do miocárdio, angina de peito e obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é doença cardíaca hipertensiva, doença cardíaca congênita, isquemia cardíaca, doença cardíaca coronariana, doença cardíaca diabética, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca direita, síndrome cardiorrenal ou cardiomiopatia infiltrativa. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é uma afecção que é ou está relacionada à senescência cardíaca e/ou disfunção diastólica devido ao envelhecimento. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é uma afecção que é ou está relacionada à hipertrofia do ventrículo esquerdo e/ou remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo.

[0029] São fornecidos, em outros aspectos, métodos de tratamento de uma doença ou afecção associada à HCM em um sujeito com necessidade dos mesmos, em que o método compreende a administração, ao sujeito, de um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação do mesmo, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica contendo um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a doença ou afecção é selecionada do grupo que consiste em doença de Fabry, doença de Danon, cardiomiopatias mitocondriais e síndrome de Noonan.

[0030] São fornecidos, em outros aspectos, métodos de tratamento de uma doença ou afecção que está associada ao espessamento secundário da parede do ventrículo esquerdo em um sujeito com necessidade dos mesmos, em que o método compreende a administração, ao sujeito, de um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica contendo um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a doença ou afecção é selecionada do grupo que consiste em hipertensão, doenças cardíacas valvulares (como estenose aórtica e regurgitação da válvula mitral), síndromes metabólicas (como diabetes e obesidade), doença renal em estágio terminal, escleroderma, apneia do sono, amiloidose, doença de Fabry, ataxia de Friedreich, doença de Danon, síndrome de Noonan e doença de Pompe.

[0031] São fornecidos, em outros aspectos, métodos de tratamento de uma doença ou afecção que está associada à pequena cavidade do ventrículo esquerdo e obliteração da cavidade, contração hiperdinâmica do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica ou fibrose cardíaca. Também são fornecidos métodos de tratamento de distrofias musculares (por exemplo, Distrofia muscular de Duchenne) ou doenças de armazenamento de glicogênio.

[0032] Também são fornecidos métodos de inibição do sarcômero cardíaco, em que o método envolve colocar o sarcômero cardíaco em contato com um composto da Fórmula (I) ou uma variação do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica contendo um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação do mesmo ou um

sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

DEFINIÇÕES

[0033] Como usado no presente relatório descritivo, as seguintes palavras e frases têm, em geral, os significados apresentados abaixo, exceto na medida em que o contexto em que são usados indique de outra forma.

[0034] Ao longo deste pedido, a menos que o contexto indique de outra forma, referências a um composto da Fórmula (I) incluem todos os subgrupos da Fórmula (I) definidos no presente documento, como Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2), incluindo todas as subestruturas, subgêneros, preferências, modalidades, exemplos e compostos específicos definidos e/ou descritos no presente documento. Referências a um composto da Fórmula (I) e subgrupos da mesma, como Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2), incluem formas iônicas, polimorfos, pseudopolimorfos, formas amorfas, solvatos, cocristais, quelatos, isômeros, tautômeros, óxidos (por exemplo, N-óxidos, S-óxidos), ésteres, pró-fármacos, isótopos e/ou formas protegidas do mesmo. Em algumas modalidades, referências a um composto da Fórmula (I) e subgrupos da mesma, como Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2), incluem polimorfos, solvatos, cocristais, isômeros, tautômeros e/ou óxidos do mesmo. Em algumas modalidades, referências a um composto da Fórmula (I) e subgrupos da mesma, como Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2), incluem polimorfos, solvatos e/ou cocristais do mesmo. Em algumas modalidades, referências a um composto da Fórmula (I) e subgrupos da mesma, como Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2), incluem isômeros, tautômeros e/ou óxidos do mesmo. Em algumas modalidades, referências a um composto da Fórmula (I)

e subgrupos da mesma, como Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2), incluem solvatos do mesmo.

[0035] “Alquila” abrange cadeias carbônicas lineares e ramificadas que têm o número indicado de átomos de carbono, por exemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, ou 1 a 8 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, C₁₋₆ alquila abrange tanto alquila de cadeia linear como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Quando um resíduo de alquila que tem um número específico de carbonos é nomeado, todas as versões de cadeia linear ramificada que têm aquele número de carbonos pretendem ser abrangidas; dessa forma, por exemplo, “propila” inclui n-propila e isopropila; e “butila” inclui n-butila, sec-butila, isobutila e t-butila. Exemplos de grupos alquila incluem, porém sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, pentila, 2-pentila, 3-pentila, isopentila, neopentila, hexila, 2-hexila, 3-hexila e 3-metilpentila.

[0036] Quando uma faixa de valores é fornecida (por exemplo, C₁₋₆ alquila), cada valor dentro da faixa bem como todas as faixas intermediárias são incluídos. Por exemplo, “C₁₋₆ alquila” inclui C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃ e C₁₋₂ alquila.

[0037] “Alquenila” se refere a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificado insaturado que tem o número indicado de átomos de carbono (por exemplo, 2 a 8, ou 2 a 6 átomos de carbono) e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. O grupo pode estar na configuração cis ou trans (configuração Z ou E) sobre a ligação dupla (ou ligações duplas). Os grupos alquenila incluem, porém sem limitação, etenila, propenila (por exemplo, prop-1-en-1-ila, prop-1-en-2-ila, prop-2-en-1-ila (alila), prop-2-en-2-ila) e butenila (por exemplo, but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila).

[0038] “Alquinila” se refere a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificado insaturado que tem o número indicado de átomos de carbono (por exemplo, 2 a 8, ou 2 a 6 átomos de carbono) e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Os grupos alquinila incluem, porém sem limitação, etinila, propinila (por exemplo, prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila) e butinila (por exemplo, but-1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-3-in-1-ila).

[0039] “Cicloalquila” indica um anel carbocíclico não aromático, completamente saturado que tem o número indicado de átomos de carbono, por exemplo, 3 a 10, ou 3 a 8, ou 3 a 6 átomos de carbono no anel. Os grupos cicloalquila podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos, tricíclicos). Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila, bem como grupos de anéis ligados e encapsulados (por exemplo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano). Além disso, um anel de um grupo cicloalquila policíclico pode ser aromático, desde que o grupo cicloalquila policíclico esteja ligado à estrutura parental por meio de um carbono não aromático. Por exemplo, um grupo 1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono não aromático) é um grupo cicloalquila, enquanto 1,2,3,4-tetraidronaftalen-5-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono aromático) não é considerado um grupo cicloalquila. Exemplos de grupos cicloalquila policíclicos que consistem em um grupo cicloalquila fundido a um anel aromático são descritos a seguir.

[0040] “Cicloalquienila” indica um anel carbocíclico não aromático, contendo o número indicado de átomos de carbono (por exemplo, 3 a 10, ou 3 a 8 ou 3 a 6 átomos de carbono no anel) e pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Os grupos cicloalquenila podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos, tricíclicos). Exemplos de grupos cicloalquenila incluem ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila,

ciclopentadienila e cicloexenila, bem como grupos de anéis ligados e encapsulados (por exemplo, biciclo[2.2.2]octeno). Além disso, um anel de um grupo cicloalquenila policíclico pode ser aromático, desde que o grupo alquenila policíclico esteja ligado à estrutura parental por meio de um átomo de carbono não aromático. Por exemplo, um grupo inden-1-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono não aromático) é considerado um grupo cicloalquenila, enquanto inden-4-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono aromático) não é considerado um grupo cicloalquenila. Exemplos de grupos cicloalquenila policíclicos que consistem em um grupo cicloalquenila fundido a um anel aromático são descritos a seguir.

[0041] “Cicloalquinila” se refere a um grupo hidrocarboneto insaturado dentro de uma cicloalquila que tem pelo menos um sítio de insaturação acetilênico (*ou seja*, que tem pelo menos uma porção química da fórmula $C\equiv C$). Cicloalquinila pode consistir em um anel, como ciclo-octina, ou múltiplos anéis. Uma porção cicloalquinila é um hidrocarboneto cíclico insaturado que tem de 5 a 10 átomos de carbono anulares (um “ C_5 - C_{10} cicloalquinila”). Exemplos incluem ciclopentina, cicloexina, cicloeptina, ciclo-octina, ciclononina e similares.

[0042] “Arla” indica um anel carbocíclico aromático que tem o número indicado de átomos de carbono, por exemplo, 6 a 12 ou 6 a 10 átomos de carbono. Os grupos arila podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos, tricíclicos). Em alguns casos, ambos os anéis de um grupo arila policíclico são aromáticos (por exemplo, naftila). Em outros casos, os grupos arila policíclicos podem incluir um anel fundido não aromático a um anel aromático, desde que o grupo arila policíclico esteja ligado à estrutura parental por meio de um átomo no anel aromático. Dessa forma, um grupo 1,2,3,4-tetraidronaftalen-5-ila (em que a porção química está ligada à

estrutura parental por meio de um átomo de carbono aromático) é considerado um grupo arila, enquanto 1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono não aromático) não é considerado um grupo arila. De modo similar, um grupo 1,2,3,4-tetraidroquinolin-8-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono aromático) é considerado um grupo arila, enquanto 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono não aromático) não é considerado um grupo arila. Entretanto, o termo “arila” não abrange ou se sobrepõe à “heteroarila”, conforme definido no presente documento, independentemente do ponto de ligação (por exemplo, tanto quinolin-5-ila como quinolin-2-ila são grupos heteroarila). Em alguns casos, arila é fenila ou naftila. Em certos casos, arila é fenila. Exemplos adicionais de quaisquer grupos que compreendem um anel de carbono aromático fundido a um anel não aromático são descritos a seguir.

[0043] “Heteroarila” indica um anel aromático contendo o número de átomos indicado (por exemplo, heteroarila com 5 a 12, ou 5 a 10 membros) constituído de um ou mais heteroátomos (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos) selecionados dentre N, O e S e com os átomos no anel restantes sendo carbono. Os grupos heteroarila não contêm átomos de S e O adjacentes. Em algumas modalidades, o número total de átomos de S e O no grupo heteroarila é não é maior que 2. Em algumas modalidades, o número total de átomos de S e O no grupo heteroarila é não é maior que 1. Exceto onde indicado em contrário, os grupos heteroarila podem ser ligados à estrutura parental por um átomo de carbono ou nitrogênio, como a valência permite. Por exemplo, “piridila” inclui grupos 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila, e “pirrolila” inclui 1-pirrolila, 2-pirrolila e 3-pirrolila.

[0044] Em alguns casos, um grupo heteroarila é monocíclico. Exemplos incluem pirrol, pirazol, imidazol, triazol (por exemplo, 1,2,3-

triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, furano, isoxazol, oxazol, oxadiazol (por exemplo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), tiofeno, isotiazol, tiazol, tiadiazol (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina (por exemplo, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina) e tetrazina.

[0045] Em alguns casos, ambos os anéis de um grupo heteroarila policíclico são aromáticos. Exemplos incluem indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotriazol, benzofuran, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridipiridina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, furo[2,3-b]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, isoxazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, oxazolo[4,5-b]piridina, isoxazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina, isoxazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-c]piridina, furo[3,2-c]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, isoxazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-c]piridina, tieno[2,3-b]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina, isotiazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tiazolo[4,5-b]piridina, isotiazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, isotiazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-c]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, isotiazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-c]piridina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina (por exemplo, 1,8-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 2,7-naftiridina, 2,6-

napftiridina), imidazo[1,2-a]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]tiazol, 1H-pirazolo[4,3-d]tiazol e imidazo[2,1-b]tiazol.

[0046] Em outros casos, os grupos heteroarila policíclicos podem incluir um anel não aromático (por exemplo, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila) fundido a um anel heteroarila, desde que o grupo arila policíclico esteja ligado à estrutura parental por meio de um átomo no anel aromático. Por exemplo, um grupo 4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazol-2-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono aromático) é considerado um grupo heteroarila, enquanto 4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazol-5-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono não aromático) não é considerado um grupo heteroarila. Exemplos de grupos heteroarila policíclicos que consistem em um grupo heteroarila fundido a um anel não aromático são descritos a seguir.

[0047] “Heterocicloalquila” indica um anel completamente saturado não aromático que tem o número de átomos indicado (por exemplo, heterocicloalquila com 3 a 10, ou 3 a 7 membros) constituído de um ou mais heteroátomos (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos) selecionados dentre N, O e S e com os átomos no anel restantes sendo carbono. Os grupos heterocicloalquila podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos, tricíclicos). Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem oxiranila, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila. Exemplos incluem S-óxido de tiomorfolina e S,S-dióxido de tiomorfolina. Além disso, um anel de um grupo heterocicloalquila policíclico pode ser aromático (por exemplo, arila ou heteroarila), desde que o grupo heterocicloalquila policíclico esteja ligado à estrutura parental por meio de um átomo de carbono ou nitrogênio não aromático. Por exemplo, um grupo 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de

nitrogênio não aromático) é considerado um grupo heterocicloalquila, enquanto 1,2,3,4-tetraidroquinolin-8-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono aromático) não é considerado um grupo heterocicloalquila. Exemplos de grupos heterocicloalquila policíclicos que consistem em um grupo heterocicloalquila fundido a um anel aromático são descritos a seguir.

[0048] “Heterocicloalquenila” indica um anel não aromático que tem o número de átomos indicado (por exemplo, heterocicloalquila com 3 a 10 ou 3 a 7 membros) constituído de um ou mais heteroátomos (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos) selecionados de N, O e S e com os átomos no anel restantes sendo carbono, e pelo menos uma ligação dupla derivada pela remoção de uma molécula de hidrogênio de átomos de carbono adjacentes, átomos de nitrogênio adjacentes ou átomos de carbono e nitrogênio adjacentes da heterocicloalquila correspondente. Os grupos heterocicloalquenila podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos, tricíclicos). Exemplos de grupos heterocicloalquenila incluem di-hidrofuranila (por exemplo, 2,3-di-hidrofuranila, 2,5-di-hidrofuranila), di-hidrotiofenila (por exemplo, 2,3-di-hidrotiofenila, 2,5-di-hidrotiofenila), di-hidropirrolila (por exemplo, 2,3-di-hidro-1H-pirrolila, 2,5-di-hidro-1H-pirrolila), di-hidroimidazolila (por exemplo, 2,3-di-hidro-1H-imidazolila, 4,5-di-hidro-1H-imidazolila), piranila, di-hidropiranila (por exemplo, 3,4-di-hidro-2H-piranila, 3,6-di-hidro-2H-piranila), tetraidropiridinila (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidropiridinila, 1,2,3,6-tetraidropiridinila) e di-hidropiridina (por exemplo, 1,2-di-hidropiridina, 1,4-di-hidropiridina). Além disso, um anel de um grupo heterocicloalquenila policíclico pode ser aromático (por exemplo, arila ou heteroarila), desde que o grupo heterocicloalquenila policíclico esteja ligado à estrutura parental por meio de um átomo de carbono ou nitrogênio não aromático. Por exemplo, um grupo 1,2-di-hidroquinolin-1-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de

nitrogênio não aromático) é considerado um grupo heterocicloalquenila, enquanto 1,2-di-hidroquinolin-8-ila (em que a porção química está ligada à estrutura parental por meio de um átomo de carbono aromático) não é considerado um grupo heterocicloalquenila. Exemplos de grupos heterocicloalquenila policíclicos que consistem em um grupo heterocicloalquenila fundido a um anel aromático são descritos a seguir.

[0049] Exemplos de anéis policíclicos que consistem em um anel aromático (por exemplo, arila ou heteroarila) fundido a um anel não aromático (por exemplo, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila) incluem indenila, 2,3-di-hidro-1H-indenila, 1,2,3,4-tetraidronaftalenila, benzo[1,3]dioxolila, tetraidroquinolinila, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinila, indolinila, isoindolinila, 2,3-di-hidro-1H-indazolila, 2,3-di-hidro-1H-benzo[d]imidazolila, 2,3-di-hidrobenzofuranila, 1,3-di-hidroisobenzofuranila, 1,3-di-hidrobenzo[c]isoxazolila, 2,3-di-hidrobenzo[d]isoxazolila, 2,3-di-hidrobenzo[d]oxazolila, 2,3-di-hidrobenzo[b]tiofenila, 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofenila, 1,3-di-hidrobenzo[c]isotiazolila, 2,3-di-hidrobenzo[d]isotiazolila, 2,3-di-hidrobenzo[d]tiazolila, 5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[d]tiazolila, 4,5,6,7-tetraidrobenzo[d]tiazolila, 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazolila, 4,5,6,7-tetraidrotiazolo[5,4-c]piridinila, indolin-2-ona, indolin-3-ona, isoindolin-1-ona, 1,2-di-hidroindazol-3-ona, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzofuran-2(3H)-ona, benzofuran-3(2H)-ona, isobenzofuran-1(3H)-ona, benzo[c]isoxazol-3(1H)-ona, benzo[d]isoxazol-3(2H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-3(2H)-ona, benzo[c]tiofen-1(3H)-ona, benzo[c]isotiazol-3(1H)-ona, benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, 4,5-di-hidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona, 1,2-di-hidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona, quinolin-4(3H)-ona, quinazolin-4(3H)-ona, quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, quinoxalin-2(1H)-ona, quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, cinolin-4(3H)-ona, piridin-2(1H)-ona,

pirimidin-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona, 1,2-dihidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona e 4,5-dihidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona. Conforme discutido no presente documento, a possibilidade de cada anel ser considerado um grupo arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila é determinada pelo átomo através do qual a porção química é ligada à estrutura parental.

[0050] O termo “heterociclo”, “heterociclila”, ou “heterocíclico” se refere a um anel com 4-12 membros saturado, parcialmente insaturado ou insaturado contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exceto onde especificado em contrário, o heteroátomo pode ser carbono ou nitrogênio ligado, um grupo -CH₂- pode ser opcionalmente substituído por um -C(O)-, e um átomo de enxofre no anel pode ser opcionalmente oxidado para formar um grupo sulfinila ou sulfonila. Os heterociclos podem ser aromáticos (heteroarilas) ou não aromático. Além disso, nem todos os anéis de um grupo heterociclila policíclico podem ser aromáticos (por exemplo, arila ou heteroarila). Por exemplo, um grupo 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ila e um grupo 1,2,3,4-tetraidroquinolin-8-ila são ambos considerados um grupo heterociclila.

[0051] “Heterociclo”, “heterociclila” ou “heterocíclico” inclui também anéis bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos em que qualquer um dos anéis heterocíclicos acima é fundido a um ou dois anéis independentemente selecionados de arilas, cicloalquilas e heterociclos. Heterociclos exemplificativos incluem acridinila, benzimidazolila, benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, biotinila, cinolinila, di-hidrofurila, di-hidroindolila, di-hidropiranila, di-hidrotienila, ditiazolila, furila, homopiperidinila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, indolila, isoquinolila, isotiazolidinila, isotiazolila, isoxazolidinila, isoxazolila,

morfolinila, oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirazinila, pirazolila, pirazolinila, piridazinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, pirrolidinila, pirrolidin-2-onila, pirrolinila, pirrolila, quinolinila, quinoxaloila, tetraidrofurila, tetraidroisoquinolila, tetraidropiranila, tetraidroquinolila, tetrazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, tiazolila, tienila, tiomorfolinila, tiopirnila e triazolila.

[0052] “Halogênio” ou “halo” se refere a fluoro, cloro, bromo ou iodo.

[0053] Exceto onde indicado em contrário, os compostos divulgados e/ou descritos no presente documento incluem todos os enantiômeros, diastereômeros, isômeros meso e outras formas estereoisoméricas possíveis, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas intermediárias dos mesmos. Enantiômeros, diastereômeros, isômeros meso e outras formas estereoisoméricas podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Exceto onde especificado em contrário, quando os compostos divulgados e/ou descritos no presente documento contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, pretende-se que os compostos incluam isômeros geométricos E e Z. Quando os compostos descritos no presente documento contêm porções com capacidade de tautomerização, e exceto onde especificado em contrário, pretende-se que os compostos incluam todos os tautômeros possíveis.

[0054] “Grupo protetor” tem o significado convencionalmente associado ao mesmo em síntese orgânica, ou seja, um grupo que bloqueia seletivamente um ou mais sítios reativos em um composto multifuncional de modo que uma reação química possa ser realizada seletivamente em outro sítio reativo desprotegido, e de modo que o grupo possa ser facilmente removido após a reação seletiva ser concluída. Uma variedade de grupos protetores é divulgada, por exemplo, em T.H. Greene e P. G. M. Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis, Terceira Edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999). Por exemplo, uma “forma protegida hidróxi” contém pelo menos um grupo hidroxila protegido com um grupo protetor hidroxila. De modo semelhante, aminas e outros grupos reativos podem ser similarmente protegidos.

[0055] O termo “sal farmaceuticamente aceitável” se refere a um sal de qualquer um dos compostos no presente documento que são conhecidos como não tóxicos e comumente usados na literatura farmacêutica. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável de um composto retém a eficácia biológica dos compostos descritos no presente documento e não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontrados em Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, janeiro de 1977, 66(1), 1-19. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Os ácidos inorgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico. Ácidos orgânicos a partir dos quais sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietilsulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido esteárico e ácido salicílico. Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. As bases inorgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês e alumínio. Bases orgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias; aminas substituídas que incluem aminas substituídas de ocorrência

natural, aminas cíclicas; e resinas de troca iônica básica. Exemplos de bases orgânicas incluem isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina e etanolamina. Em algumas modalidades, o sal de adição de base farmacêuticamente aceitável é selecionado de sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio.

[0056] Se o composto descrito no presente documento for obtido como um sal de adição ácido, a base livre pode ser obtida por basificação de uma solução do sal ácido. Por outro lado, se o composto for uma base livre, um sal de adição, particularmente um sal de adição farmacêuticamente aceitável, pode ser produzido pela dissolução da base livre em um solvente orgânico adequado e tratamento da solução com um ácido, de acordo com procedimentos convencionais para preparar os sais de adição ácidos a partir de compostos de base (consultar, por exemplo, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, janeiro de 1977, 66(1), 1-19). Aqueles versados na técnica reconhecerão várias metodologias sintéticas que podem ser usadas para preparar sais de adição farmacêuticamente aceitáveis.

[0057] Um “solvato” é formado pela interação de um solvente e um composto. Solventes adequados incluem, por exemplo, água e álcoois (por exemplo, etanol). Solvatos incluem hidratos que têm qualquer razão de composto para água, como monohidratos, di-hidratos e hemi-hidratos.

[0058] O termo “substituído” significa que o grupo ou porção química especificada contém um ou mais substituintes incluindo, porém sem limitação, substituintes como alcóxi, acila, aciloxi, alcóxicarbonila, carbonilalcóxi, acilamino, amino, aminoacila, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, ariloxi, ciano, azido, halo, hidroxila, nitro, carboxila, tiol, tioalquila, alquila, alquenila, alquinila, heterociclila, aralquila, aminossulfonila, sulfonilamino, sulfonila, oxo, e similares. O termo “não substituído” significa que o grupo especificado não contém substituintes. Quando o termo “substituído” é usado

para descrever um sistema estrutural, a substituição deve ocorrer em qualquer posição de valência permitida no sistema. Quando um grupo ou porção química contém mais de um substituinte, entende-se que os substituintes são iguais ou diferentes uns dos outros. Em algumas modalidades, um grupo ou porção química substituída contém de um a cinco substituintes. Em algumas modalidades, um grupo ou porção química substituída contém um substituinte. Em algumas modalidades, um grupo ou porção substituída contém dois substituintes. Em algumas modalidades, um grupo ou porção química substituída contém três substituintes. Em algumas modalidades, um grupo ou porção química substituída contém quatro substituintes. Em algumas modalidades, um grupo ou porção substituída contém cinco substituintes.

[0059] Por “opcional” ou “opcionalmente” entende-se que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o evento ou circunstância ocorre e casos em que não. Por exemplo, “alquila opcionalmente substituída” abrange tanto “alquila” quanto “alquila substituída”, conforme definido no presente documento. Será entendido por aqueles versados na técnica, em relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, que tais grupos não pretendem introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que sejam estericamente impraticáveis, sinteticamente inviáveis e/ou inerentemente instáveis. Também será entendido que quando um grupo ou porção química é opcionalmente substituído, a divulgação inclui ambas as modalidades em que o grupo ou porção química é substituído e modalidades em que o grupo ou porção química é não substituído.

[0060] Os compostos divulgados e/ou descritos no presente documento podem ser formas isotópicas enriquecidas, por exemplo, enriquecidas no teor de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C e/ou ^{14}C . Em uma modalidade, o composto contém pelo menos um átomo de deutério. Tais formas deuteradas podem ser produzidas, por exemplo, pelo procedimento descrito na Patente

US nº 5.846.514 e nº 6.334.997. Tais compostos deuterados podem aprimorar a eficácia e aumentar a duração de ação de compostos divulgados e/ou descritos no presente documento. Os compostos substituídos por deutério podem ser sintetizados usando vários métodos, como aqueles descritos em: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6.601 a 6.621; e Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1 a 2), 9 a 32.

[0061] O termo “carreador farmacologicamente aceitável” ou “excipiente farmacologicamente aceitável” inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e retardadores de absorção e similares. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto quando qualquer meio ou agente convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições farmacêuticas é contemplado. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições farmacêuticas.

[0062] Os termos “paciente”, “indivíduo” e “sujeito” se referem a um animal, como um mamífero, pássaro ou peixe. Em algumas modalidades, o paciente ou sujeito é um mamífero. Os mamíferos incluem, por exemplo, camundongos, ratos, cães, gatos, porcos, ovelhas, cavalos, vacas e seres humanos. Em algumas modalidades, o paciente ou sujeito é um ser humano, por exemplo um ser humano que foi ou será objeto de tratamento, observação ou experimento. Os compostos, composições e métodos descritos no presente documento podem ser úteis em terapia humana e aplicações veterinárias.

[0063] Como usado no presente documento, o termo “terapêutico” se refere à capacidade de modular o sarcômero cardíaco. Conforme usado no

presente documento, “modulação” se refere a uma mudança na atividade como uma resposta direta ou indireta à presença de uma entidade química, conforme descrito no presente documento, em relação à atividade na ausência da entidade química. A mudança pode ser um aumento na atividade ou uma diminuição na atividade, e pode ser devido à interação direta da entidade química com o alvo ou devido à interação da entidade química com um ou mais outros fatores que, por sua vez, afetam a atividade do alvo. Por exemplo, a presença da entidade química pode, por exemplo, aumentar ou diminuir a atividade de alvo pela ligação direta ao alvo, fazendo com que (direta ou indiretamente) outro fator aumente ou diminua a atividade de alvo, ou (direta ou indiretamente) aumentando ou diminuindo a quantidade de alvo presente na célula ou organismo.

[0064] O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” ou “quantidade eficaz” se refere à quantidade de um composto divulgado e/ou descrito aqui que é suficiente para afetar o tratamento, como definido no presente documento, quando administrado a um paciente com necessidade de tal tratamento. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto pode ser uma quantidade suficiente para tratar uma doença responsiva à modulação do sarcômero cardíaco. A quantidade terapeuticamente eficaz variará dependendo, por exemplo, do sujeito específico e condição da doença que será tratada, do peso e da idade do indivíduo, da gravidade da condição da doença, do composto específico, do regime de dosagem que será seguido, do tempo da administração, da forma de administração, todos os quais podem ser prontamente determinados pelo versado na técnica. A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada experimentalmente, por exemplo, através de análise de concentração sanguínea da entidade química, ou teoricamente, através de cálculo de biodisponibilidade.

[0065] “Tratamento” (e termos relacionados, como “tratar”, “tratado”, “tratando”) inclui um ou mais de: inibir uma doença ou distúrbio; retardar ou

interromper o desenvolvimento de sintomas clínicos de uma doença ou distúrbio; e/ou aliviar uma doença ou distúrbio (ou seja, causando alívio ou regressão de sintomas clínicos). O termo abrange a redução completa e parcial da afecção ou distúrbio e a redução total ou parcial de sintomas clínicos de uma doença ou distúrbio. Dessa forma, os compostos descritos e/ou divulgados no presente documento podem prevenir o agravamento de uma doença ou distúrbio existente, auxiliar no manejo da doença ou distúrbio ou reduzir ou eliminar a doença ou distúrbio.

[0066] “ATPase” se refere a uma enzima que hidrolisa ATP. ATPases incluem proteínas que compreendem motores moleculares como as miosinas.

[0067] Como usado no presente documento, “ligação seletiva” ou “se liga seletivamente” se refere à ligação preferencial a uma proteína alvo em um tipo de músculo ou fibra muscular ao contrário de outros tipos. Por exemplo, um composto se liga seletivamente à troponina C esquelética rápida se o composto se ligar preferencialmente à troponina C no complexo de troponina de uma fibra muscular esquelética rápida ou sarcômero em comparação com a troponina C no complexo de troponina de uma fibra muscular lenta ou sarcômero ou com troponina C no complexo de troponina de um sarcômero cardíaco.

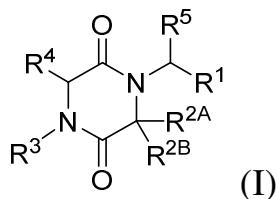
[0068] É entendido que as modalidades descritas no presente documento como “compreendendo” incluem “consistindo em” e “consistindo essencialmente em” modalidades.

COMPOSTOS

[0069] Os compostos e sais dos mesmos (como sais farmacologicamente aceitáveis) são detalhados no presente documento, inclusive no Breve Sumário e nas reivindicações anexas. Também é fornecido o uso de todos os compostos descritos no presente documento, incluindo todos e quaisquer estereoisômeros, incluindo isômeros geométricos (cis/trans), isômeros E/Z, enantiômeros, diastereômeros e misturas dos

mesmos em qualquer razão, incluindo misturas racêmicas, sais e solvatos dos compostos descritos no presente documento, bem como métodos de preparação de tais compostos. Qualquer composto descrito no presente documento pode também ser chamado de um fármaco.

[0070] Em um aspecto, são fornecidos compostos da Fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitável dos mesmos:



em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R^{2A} , R^{2B} e R^3 são definidos por qualquer um de (i) a (iii):

(i) R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; e

R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

ou

(ii) R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída;

R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e

R^3 é alquila substituída ou não substituída;

ou

(iii) R^{2A} e R^{2B} são tomados em conjunto com átomo de carbono ao qual são fixados para formar G^1 , em que G^1 é uma cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; e

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando uma ou mais dentre as provisões (a) a (c) se aplicam, então, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi:

(a) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (i) e R^3 é fenila substituída ou não-substituída;

(b) R^{2A} e R^3 são conforme definido por (ii) e R^{2B} é 4-metoxifenila;

(c) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (iii) e R^3 é 4-metoxifenilmetila.

[0071] Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^4 e R^5 são, cada um, independentemente H. Em algumas modalidades da Fórmula (I), pelo menos um de R^4 e R^5 é diferente de H. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^4 é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^4 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^4 é alquila substituída por alcóxi. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^4 é

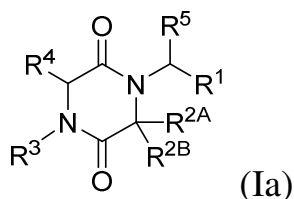
metoximetila. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^5 é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^5 é alquila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^5 é hidroximetila.

[0072] Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é piridila não substituída ou fenila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é 2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila ou piridinila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e diazirinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é piridila substituída por um ou dois halos selecionados do grupo que consiste em F e Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é piridila substituída por $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos selecionados do grupo que consiste em F e Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por uma ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) metilas. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) cianos. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por um halo e um ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por um Cl e um F. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por um halo e um $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por diazirinila. Em algumas modalidades da Fórmula (I), R^1 é fenila substituída por diazirinila substituída por trifluorometila.

[0073] Em algumas modalidades da Fórmula (I), o carbono contendo as porções químicas R^{2A} e R^{2B} está na configuração estereoquímica “S”. Em algumas modalidades da Fórmula (I), o carbono contendo as porções químicas R^{2A} e R^{2B} está na configuração estereoquímica “R”. É entendido que para qualquer uma das modalidades da fórmula (I) e subfórmulas das mesmas fornecidas no presente documento, a divulgação inclui modalidades em que o carbono contendo as porções químicas R^{2A} e R^{2B} está na configuração estereoquímica “S” e as modalidades em que o carbono contendo as porções químicas R^{2A} e R^{2B} está na configuração estereoquímica “R”.

[0074] É entendido que cada uma das variáveis descritas no presente documento pode ser combinada com as outras variáveis da mesma forma como se cada combinação fosse específica e individualmente mencionada. Por exemplo, cada R^1 da Fórmula (I) pode ser combinado com cada R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 e R^5 individual ou coletivamente. É também entendido que isso se aplica à Fórmula (I) e a cada um dos subgrupos: Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2) descritas no presente documento.

[0075] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída; R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída; R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não

substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída; em que, quando R^3 é fenila substituída ou não substituída, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0076] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^4 e R^5 são, cada um, independentemente H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), pelo menos um de R^4 e R^5 é diferente de H.

[0077] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é 2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes halo selecionados do grupo que consiste em F e Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por dois substituintes halo selecionados do grupo que consiste em F e Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por dois F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por dois Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um F e um Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por dois substituintes CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um substituinte halo e um CN. Em algumas

modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um Cl e um CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um F e um CN.

[0078] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2A} é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2A} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2A} é metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2A} é metila.

[0079] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em metila, isopropila e propila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é alquila substituída por hidroxila ou alcóxi substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é hidroximetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é alcóxialquila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é trifluorometoximetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é C_3 - C_7 cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é ciclobutanila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é C_3 - C_7 heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é C_3 - C_7 heterociclila substituída ou não substituída, que contém um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) átomos anulares de N ou O. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é oxetanila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2B} é 3-oxetanila.

[0080] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é

2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi, $-CF_3$, alquila e diazirinila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por alquila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por 4- CF_3 .

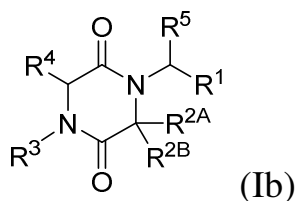
[0081] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por $-CF_3$ e R^3 é fenila substituída por dois substituintes halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por $-CF_3$ e R^3 é fenila substituída por um halo e um CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é piridila substituída ou não substituída e R^3 é fenila substituída por dois halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é piridila substituída ou não substituída e R^3 é fenila substituída por um halo e um CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é 2-piridila e R^3 é fenila substituída por dois halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é 2-piridila e R^3 é fenila substituída por um halo e um CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por $-CF_3$ e R^3 é fenila.

[0082] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por $-CF_3$, R^{2A} é H, R^{2B} é 3-oxetanila, R^3 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^4 é H, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por $-CF_3$, R^{2A} é H, R^{2B} é 3-oxetanila, R^3 é piridila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^4 é H, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por $-CF_3$, R^{2A} é H, R^{2B} é isopropila, R^3 é fenila substituída por um ou mais substituintes

selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^4 é H, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^1 é fenila substituída por $-CF_3$, R^{2A} é H, R^{2B} é isopropila, R^3 é piridila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^4 é H, e R^5 é H.

[0083] Em algumas modalidades da Fórmula (Ia): R^4 e R^5 são, cada um, independentemente H; R^3 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por dois substituintes halo selecionados do grupo que consiste em F e Cl; R^{2A} é H ou metila; R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em metila, isopropila, propila, hidroximetila, trifluorometoximetila, ciclobutanila e 3-oxetanila; e R^1 é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por $-CF_3$.

[0084] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Ib) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída; R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída; R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; R^3 é alquila substituída ou não substituída; R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída; em que, quando R^{2B} é 4-metoxifenila, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0085] Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^4 e R^5 são, cada um, independentemente H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), pelo menos um de R^4 e R^5 é diferente de H.

[0086] Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2A} é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2A} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2A} é metila

substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ia), R^{2A} é metila.

[0087] Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é 2-piridila. Em algumas modalidades, R^{2B} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, alcóxi substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é piridila substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) selecionados do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) alcóxios. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) metóxios.

[0088] Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^3 é C_1 - C_{10} alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^3 é C_1 - C_{10} alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^3 é C_2 - C_6 alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^3 é C_3 - C_5 alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^3 é C_3 alquila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^3 é isopropila não

substituída.

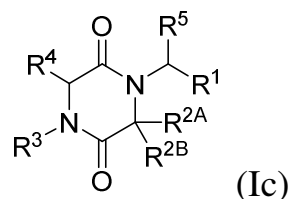
[0089] Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é 2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila ou piridinila, cada uma das quais é substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) independentemente selecionados do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e diazirinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CN$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila substituída por uma ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) metilas.

[0090] Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é 2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é 2-piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^{2B} é 4-

metoxifenila e R^1 é fenila substituída por 4-Cl.

[0091] Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é piridila substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo e $-CF_3$, R^{2A} é H, R^{2B} é piridila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^3 é isopropila, R^4 é H, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, $-CF_3$, $-CN$, e metila, R^{2A} é H, R^{2B} é piridila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^3 é isopropila, R^4 é H, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é piridila substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo e $-CF_3$, R^{2A} é metila, R^{2B} é piridila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^3 é isopropila, R^4 é H, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ib), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, $-CF_3$, $-CN$, e metila, R^{2A} é metila, R^{2B} é piridila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F e Cl, R^3 é isopropila, R^4 é H, e R^5 é H.

[0092] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Ic) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em piridila substituída ou não substituída e fenila substituída ou não substituída; R^{2A} e R^{2B} são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual são fixados para formar G^1 , em que G^1 é uma cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não

substituída, ou anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída; em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[0093] Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^4 e R^5 são, cada um, independentemente H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), pelo menos um de R^4 e R^5 é diferente de H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^4 é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^4 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^4 é alquila substituída por alcóxi. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^4 é metoximetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^5 é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^5 é alquila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^5 é hidroximetila.

[0094] Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e 2,3-di-hidro-1H-indeno substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é C_3 - C_6 cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é C_3 - C_6 heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é ciclopropila substituída ou não

substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é ciclobutanila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é azetidínica substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é tetraidrofuranila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é pirrolidinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é pirrolidin-2-onila substituída ou não substituída.

[0095] Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila ou cicloalquila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminotionila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por fenila que é substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por heteroarila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por piridila que é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, CN, hidroxila, alcóxicarbonila, metóxicarbonila, alcóxi, carboxila, cicloalquila, halo e aminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por pirimidila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por pirazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da

Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída pirazolila que é substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por tiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída tiazolila que é substituída por aminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por alcóxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por metóxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por metilaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por aminoacila que é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em arila, cicloalquila, piridila, pirazolila e alcóxialquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por piridin-on-ila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por piridin-on-ila que é substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por oxadiazolila que é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila e fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por heterociclila bicíclica com 9 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por $-C(O)H$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por piridazinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por piridazinila que é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3

ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo, alcóxi, alquila e aminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por aminotionila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por aminotionila que é substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por acila que é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em cicloalquila, alquila e heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por acila que é substituída por morfolinila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por aminocarbonilamino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é heterociclila substituída por aminocarbonilamino que é substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em cicloalquila e heterociclila.

[0096] Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por tiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por tiazolila que é substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por oxazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por oxazolila que é substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por aminoacila que é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4)

substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquila, heterociclila e cicloalquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por oxadiazolila que é substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) seleccionados do grupo que consiste em cicloalquila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por acila que é substituída por heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por aminocarbonilamino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por aminocarbonilamino que é substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquila, cicloalquila e heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por alcóxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por alcóxicarbonila que é substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por alquila que é substituída por hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é cicloalquila substituída por hidroxila.

[0097] Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^3 é seleccionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^3 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em nitro,

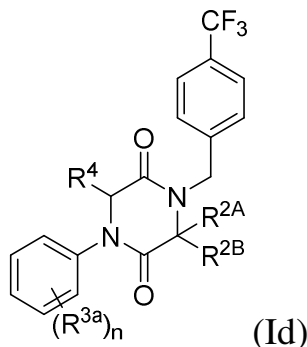
alcóxi, halo, cicloalquila, ciano, alquenila, alcóxicarbonila, fenilcarbonila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^3 é cicloalquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, ciano e halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^3 é alquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alcóxi, ciano e halo.

[0098] Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é 2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila ou piridinila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e diazirinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por uma ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) metilas. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por uma ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) diazirinilas. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por trifluorometildiazirinila.

[0099] Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por Cl e R^3 é substituída por 4-metoxifenilmetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por F e R^3 é substituída por 4-metoxifenilmetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é

fenila substituída por $-\text{CF}_3$ e R^3 é substituído por 4-metoxifenilmetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), R^1 é fenila substituída por trifluorometildiazirinila e R^3 é substituído por 4-metoxifenilmetila.

[00100] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Id) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída; R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; n é 0, 1, ou 2; cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e ciano; e R^4 é H.

[00101] Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é metila.

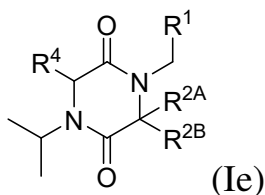
[00102] Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em metila, isopropila e propila. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é alquila substituída por hidroxila ou alcóxi substituído

ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é hidroximetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é alcóxialquila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é trifluorometoximetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é C_3 - C_7 cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é ciclobutanila. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é C_3 - C_7 heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é C_3 - C_7 heterociclila substituída ou não substituída, que contém um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) átomos anulares de S, N ou O. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é oxetanila. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2B} é 3-oxetanila.

[00103] Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), cada R^{3a} é halo, como Cl ou F. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), cada R^{3a} é ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2, um R^{3a} é halo e um R^{3a} é ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e ambos R^{3a} são halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e ambos R^{3a} são ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-F e 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-Cl e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-F e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-F e 4-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-Cl e 4-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-CN e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-CN e 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), n é 2 e R^{3a} são 2-CN e 4-CN.

[00104] Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é H, R^{2B} é trifluorometoximetila, n é 1, e R^{3a} é ciano ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é H, R^{2B} é 3-oxetanila, n é 1, e R^{3a} é ciano ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é H, R^{2B} é ciclobutanila, n é 1, e R^{3a} é ciano ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é H, R^{2B} é trifluorometoximetila, n é 2, e cada R^{3a} é independentemente ciano ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é H, R^{2B} é 3-oxetanila, n é 2, e cada R^{3a} é independentemente ciano ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Id), R^{2A} é H, R^{2B} é ciclobutanila, n é 2, e cada R^{3a} é independentemente ciano ou halo.

[00105] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Ie) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída; R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída; R^{2B} é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e R^4 é H; em que, quando R^{2B} é 4-metoxifenila, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[00106] Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2A} é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2A} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2A} é metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2A} é metila.

[00107] Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B}

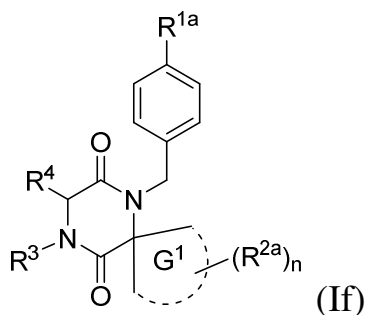
é 2-piridila. Em algumas modalidades, R^{2B} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, alcóxi substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) alcóxis. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) metóxis.

[00108] Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é 2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é fenila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é fenila ou piridinila, cada uma das quais é substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em ciano, halo e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é fenila

substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^1 é fenila substituída por uma ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) metilas.

[00109] Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é 2-piridila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é 2-piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) halos. Em algumas modalidades da Fórmula (Ie), R^{2B} é 4-metoxifenila e R^1 é fenila substituída por 4-Cl.

[00110] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (If) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que G^1 é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, e anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída, e

heterociclila substituída ou não substituída; cada R^{2a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída; n é 0, 1, 2, ou 3; R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, e arila substituída ou não substituída; e R^4 é H; em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^{1a} não é metila ou metóxi.

[00111] É entendido que o grupo G^1 é o anel incluindo o átomo de carbono que o mesmo compartilha com o anel de piperazinadiona.

[00112] Em algumas modalidades da Fórmula (If), G^1 é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e 2,3-di-hidro-1H-indeno substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é C_3 - C_6 cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é C_3 - C_6 heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é ciclopropila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é ciclobutanila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é azetidinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é tetraidrofuranila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é pirrolidinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ic), G^1 é pirrolidin-2-onila substituída ou não substituída.

[00113] Em algumas modalidades da Fórmula (If), G^1 é heterociclila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a

4) R^{2a}. Cada R^{2a} selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcoxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminotionila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é fenila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é heteroarila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é piridila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, CN, hidroxila, alcoxicarbonila, metoxicarbonila, alcóxi, carboxila, cicloalquila, halo e aminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é pirimidila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é pirazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é pirazolila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é tiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} tiazolila substituída por aminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é alcoxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é metoxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é metilaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminoacila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em arila, cicloalquila, piridila, pirazolila e alcoxialquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é piridin-ona-ila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a}

é piridin-on-ila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é oxadiazolila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquila e fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} heterociclila bicíclica com 9 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é $-C(O)H$. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é piridazinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é piridazinila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em halo, alcóxi, alquila e aminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminotionila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminotionila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é acila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em cicloalquila, alquila e heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é acila substituída por morfolinila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes seleccionados do grupo que consiste em cicloalquila e heterociclila.

[00114] Em algumas modalidades da Fórmula (If), G^1 é cicloalquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) R^{2a} . Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é tiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a}

é tiazolila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é oxazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é oxazolila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminoacila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, heterociclila e cicloalquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é oxadiazolila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em cicloalquila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é acila substituída por heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, cicloalquila e heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é alcóxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} alcóxicarbonila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é alquila substituída por hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{2a} é hidroxila.

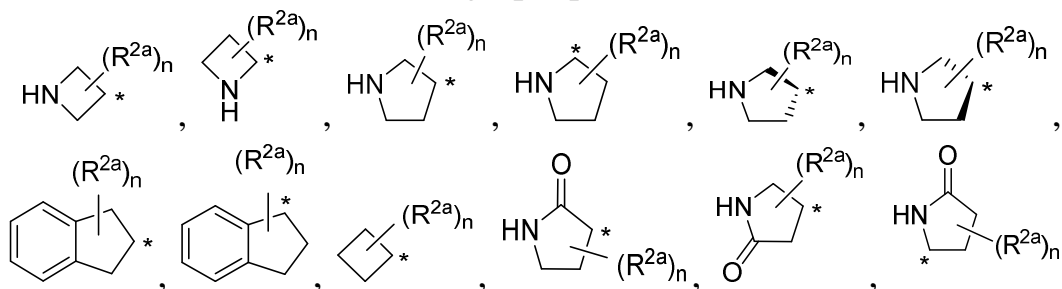
[00115] Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^3 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1

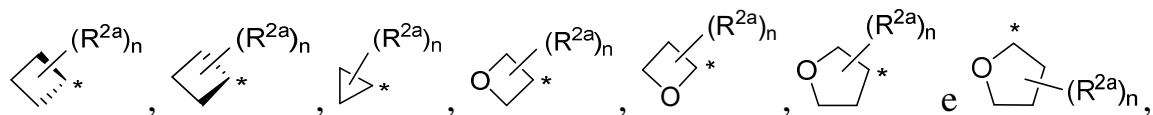
a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em nitro, alcóxi, halo, cicloalquila, ciano, alquenila, alcoxicarbonila, fenilcarbonila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^3 é cicloalquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, ciano e halo. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^3 é alquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alcóxi, ciano e halo.

[00116] Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e diazirinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é halo. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é diazirinila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é trifluorometildiazirinila.

[00117] Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é Cl e R^3 é substituído por 4-metoxifenilmetila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é F e R^3 é substituído por 4-metoxifenilmetila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é $-CF_3$ e R^3 é substituído por 4-metoxifenilmetila. Em algumas modalidades da Fórmula (If), R^{1a} é trifluorometildiazirinila e R^3 é substituído por 4-metoxifenilmetila.

[00118] Em algumas modalidades da Fórmula (I), Formula (Ic) e Formula (If), G^1 é selecionado do grupo que consiste em:



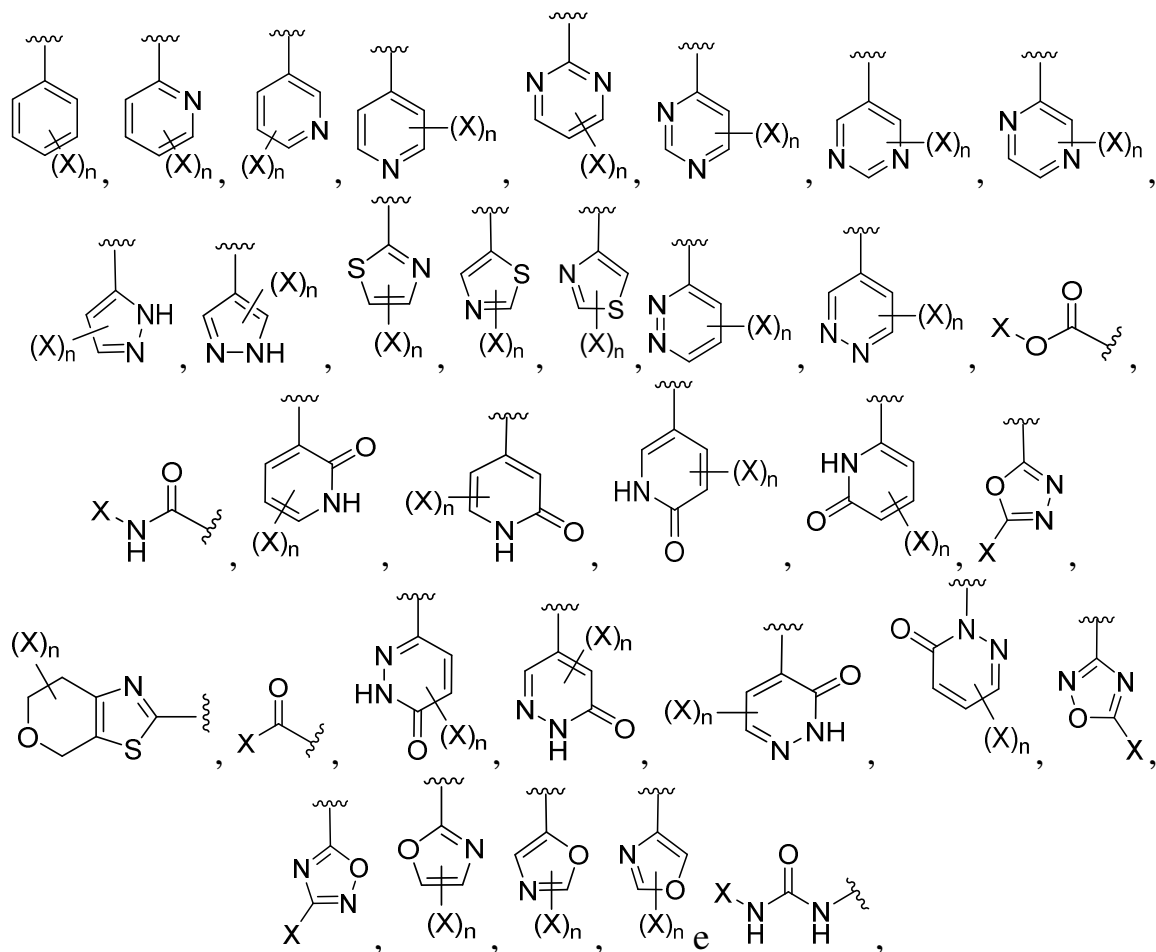


em que * indica o ponto de ligação à estrutura parental,

R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

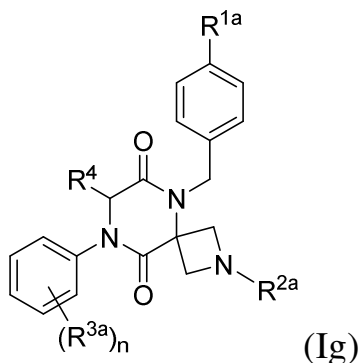
[00119] Em algumas modalidades da Fórmula (I), Fórmula (Ic) e Fórmula (If), G^1 é substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) R^{2a} independentemente selecionados do grupo que consiste em:



em que n é 0 a 3 e cada X é independentemente selecionado do

grupo que consiste em H, halo, alquila, ciano, hidroxila, cicloalquila, alcóxicarbonila, carboxila, aminoacila, arila, heteroarila, alcóxi, alcoxialquila, aminotionila e heterociclila.

[00120] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ig), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída; R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída; n é 0, 1, 2, ou 3; cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, halo, nitro e ciano; e R^4 é H.

[00121] Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e diazirinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{1a} é halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{1a} é $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{1a} é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{1a} é diazirinila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{1a} é

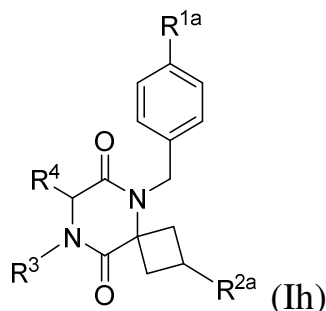
trifluorometildiazirinila.

[00122] Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), cada R^{3a} é halo, como Cl ou F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), cada R^{3a} é ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2, um R^{3a} é halo e um R^{3a} é ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (If), n é 2 e ambos R^{3a} são halo. Em algumas modalidades da Fórmula (If), n é 2 e ambos R^{3a} são ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (If), n é 2 e R^{3a} são 2-F e 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 2-Cl e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 2-F e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 3-F e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 3-F e 4-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 4-F e 3-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 2-F e 4-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 2-Cl e 4-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 2-CN e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 2-CN e 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 2-CN e 4-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{3a} é nitro. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 1 e R^{3a} é 4-nitro. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 1 e R^{3a} é 4-Cl ou 3-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 1 e R^{3a} é 4-F ou 3-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 1 e R^{3a} é 4-CN ou 3-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{3a} é difluorometóxi. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{3a} é propenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{3a} é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 3-metila e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 3-metila e 4-CN. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), n é 2 e R^{3a} são 3-F e 4- difluorometóxi.

[00123] Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é aminoacila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, heterociclila e cicloalquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é oxadiazolila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em cicloalquila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é acila substituída por heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é acila substituída por arila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é acila substituída por fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é acila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é piridila substituída por CN ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, cicloalquila e heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é alcóxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é alcóxicarbonila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é alquila substituída por hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é alquila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é hidroxila. Em algumas

modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é aminosulfonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ig), R^{2a} é aminosulfonila substituída por alquila.

[00124] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ih), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída; R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcoxycarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminosulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída; R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída; e R^4 é H; em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^{1a} não é metila ou metóxi.

[00125] Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e diazirinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{1a} é halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{1a} é $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{1a} é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{1a} é diazirinila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{1a} é

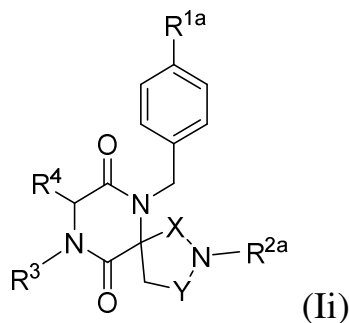
trifluorometildiazirinila.

[00126] Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é aminoacila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, heterociclila e cicloalquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é oxadiazolila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em cicloalquila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é acila substituída por heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é acila substituída por arila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é acila substituída por fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é acila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é piridila substituída por CN ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, cicloalquila e heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é alcóxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é alcóxicarbonila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é alquila substituída por hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é alquila substituída por halo. Em algumas modalidades

da Fórmula (Ih), R^{2a} é hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é aminossulfonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é aminosulfonila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é tiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é tiazolila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é oxazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{2a} é oxazolila substituída por alquila.

[00127] Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^3 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em nitro, alcóxi, halo, cicloalquila, ciano, alquenila, alcoxicarbonila, fenilcarbonila e alquila. Em algumas modalidades, R^3 é fenila substituída por CN e F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^3 é alquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alcóxi, ciano e halo. Em algumas modalidades, R^3 é isopropila.

[00128] Em outro aspecto, é fornecido um composto da Fórmula (Ii), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não

substituída e heterociclila substituída ou não substituída; R^{2a} é selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcoxycarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída; R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída; R^4 é H; R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída; e X e Y são independentemente $-CH_2-$ ou $-C(O)-$; em que, quando R^3 é 4-metoxifenilmetila, R^{1a} não é metila ou metóxi.

[00129] Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e diazirinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{1a} é halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{1a} é $-CF_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{1a} é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{1a} é Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ih), R^{1a} é trifluorometildiazirinila.

[00130] Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é piridila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é piridila substituída por alquila, CN ou halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é pirimidila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é piridazinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é piridazinila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alcóxi, alquila e aminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a}

é aminoacila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, heterociclila, arila, heteroarila e cicloalquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é pirazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é pirazolila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é oxadiazolila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em cicloalquila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é acila substituída por heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é acila substituída por arila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é acila substituída por fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é acila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é aminocarbonilamino substituído por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, cicloalquila e heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é alcóxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} alcóxicarbonila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é alquila substituída por hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é alquila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é aminosulfonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é aminosulfonila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é tiazolila substituída ou não substituída. Em

algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é tiazolila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é oxazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^{2a} é oxazolila substituída por alquila.

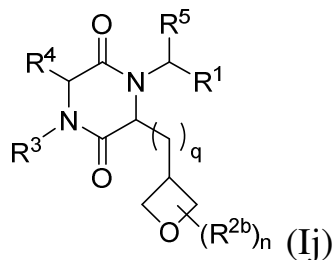
[00131] Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em nitro, alcóxi, halo, cicloalquila, ciano, alquenila, alcoxicarbonila, fenilcarbonila e alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é fenila substituída por CN e F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é fenila substituída por CN ou Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é cicloalquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, ciano e halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é ciclopropila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é alquila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alcóxi, ciano e halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é isopropila, metila ou etila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^3 é furanila.

[00132] Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^5 é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^5 é alquila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^5 é hidroximetila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), R^5 é H.

[00133] Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), X e Y são

independentemente $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{C}(\text{O})-$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), X e Y são ambos $-\text{CH}_2-$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), X é $-\text{CH}_2-$ e Y é $-\text{C}(\text{O})-$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ii), Y é $-\text{CH}_2-$ e X é $-\text{C}(\text{O})-$.

[00134] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Ij) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^1 é fenila substituída ou não substituída; cada R^{2b} é independentemente alquila substituída ou não substituída; R^3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; R^4 é H; R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída; n é 0, 1, ou 2; e q é 0 ou 1; em que, quando R^3 é fenila substituída ou não substituída, então R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi.

[00135] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila não substituída e alquila substituída por um ou mais grupos halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por F ou Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por alquila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por metila ou etila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por alquila substituída por um ou mais grupos halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por $-\text{CHF}_2$ ou $-\text{CF}_3$. Em

algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por 4-CF₃. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por dois ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila e -CF₃. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por dois grupos F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por F e Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por F e metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por F e -CF₃.

[00136] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), n é 0, 1 ou 2. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), n é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), n é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), n é 1, e R^{2b} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), n é 1, e R^{2b} é alquila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), n é 1, e R^{2b} é metila.

[00137] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em halo e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por F, Cl, ou Br. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por dois ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em F, Cl, Br e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por F e Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por F e Br. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é fenila substituída por F e ciano.

[00138] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é

piridinila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída e alcóxi substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por F ou Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por alquila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por alquenila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por alcóxi opcionalmente substituído por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por metóxi ou $-\text{OCHF}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por dois ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em halo, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída e alcóxi substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por F e Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por Cl e metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por F e metóxi. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por F e $-\text{OCHF}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridinila substituída por F e $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^3 é piridin-2-ila substituída ou não substituída.

[00139] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^5 é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^5 é metila.

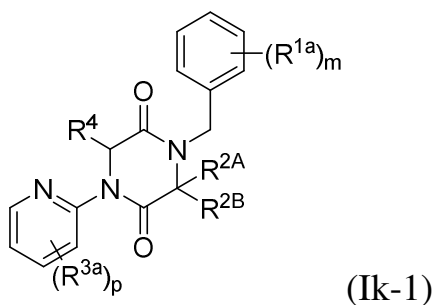
[00140] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), q é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), q é 1.

[00141] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 0, R^3 é piridina substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, metóxi, e $-\text{OCHF}_2$, R^5 é H, e q é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 0, R^3 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, Br e ciano, R^5 é H, e q é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 1, R^{2b} é metila, R^3 é piridinila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, metóxi, e $-\text{OCHF}_2$, R^5 é H, e q é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 1, R^{2b} é metila, R^3 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, Br e ciano, R^5 é H e q é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 0, R^3 é piridinila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, metóxi e $-\text{OCHF}_2$, R^5 é H, e q é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 0, R^3 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, Br e ciano, R^5 é H, e q é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 1, R^{2b} é metila, R^3 é piridinila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CH}=\text{CH}_2$,

metóxi, e $-\text{OCHF}_2$, R^5 é H, e q é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ij), R^1 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CHF}_2$ e $-\text{CF}_3$, n é 1, R^{2b} é metila, R^3 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, Br e ciano, R^5 é H e q é 1.

[00142] Em algumas modalidades da Fórmula (Ij): R^1 é fenila substituída por um substituinte selecionado do grupo que consiste em F, Cl, metila, etila, $-\text{CHF}_2$ ou $-\text{CF}_3$; n é 0 ou n é 1, e R^{2b} é metila; R^3 é piridinila substituída por dois substituintes selecionados do grupo que consiste em F, Cl, metila, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, metóxi, e $-\text{OCHF}_2$; R^5 é H; e q é 0 ou 1.

[00143] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Ik-1), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída; R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída; m é 0, 1, ou 2; p é 0, 1, ou 2; cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída; cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída e alcóxi substituído ou não substituído; e R^4 é H.

[00144] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila.

[00145] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é isopropila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é alquila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é alquila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $-\text{CHF}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é alquila substituída por $-\text{OH}$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $-\text{CH}_2\text{OH}$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é alquila substituída por heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquila substituída por heterociclila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é metila substituída por oxetanila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é metila substituída por azetidínla.

[00146] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é $\text{C}_3\text{-C}_5$ cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é ciclopropila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é ciclobutila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é ciclobutila substituída por hidroxila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é ciclobutila substituída por metóxi. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é cicloalquila policíclica. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é biciclo[1.1.1]pentanila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é biciclo[1.1.1]pentanila substituída por um grupo selecionado do grupo que consiste em hidroxila, alcóxicarbonila,

carbamoíla e hidroximetila.

[00147] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é heterociclila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é heterociclila com 4 membros a 7 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é heterociclila com 4 membros a 7 membros substituída ou não substituída, que contém um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) dentre átomo de N, O ou S. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é heterociclila com 4 a 6 membros substituída ou não substituída contendo um átomo de N. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é azetidinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é 3-azetidinila substituída por aminoacila ou acila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é heterociclila com 4 a 6 membros substituída ou não substituída contendo um átomo de O. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é oxetanila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é 3-oxetanila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é 3-oxetanila substituída por metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é tetraidro-2H-piranila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é tetraidro-2H-piranila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é heterociclila com 4 a 6 membros substituída ou não substituída contendo um átomo de S. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2B} é 4-tetraidro-2H-tiopiranila substituída ou não substituída.

[00148] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), ambos R^{2A} e R^{2B} são metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila e R^{2B} é metila substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila e R^{2B} é $-\text{CH}_2\text{OH}$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila e R^{2B} é $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é

metila e R^{2B} é $-\text{CHF}_2$.

[00149] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} está na posição 4 da porção química de fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é C_1 - C_3 alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é 4-metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é 4-etila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é 4- CHF_2 . Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 1, e R^{1a} é 4- CF_3 . Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2, e os dois grupos R^{1a} estão na posição 3 e posição 4 da porção química de fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2, e R^{1a} são 3-F e 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2, e R^{1a} são 3-F e 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2, e R^{1a} são 3-F e 4-metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2, e R^{1a} são 3-F e 4- CF_3 . Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2, e R^{1a} são 3-Cl e 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), m é 2, e R^{1a} são 3-metila e 4-F.

[00150] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, C_1 - C_3 alquila substituída ou não substituída, C_2 - C_3 alquenila substituída ou não substituída e C_1 - C_3 alcóxi substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e cada R^{3a} é independentemente F, Cl,

Br, ciano, metila, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_3$, ou $-\text{OCHF}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e pelo menos um R^{3a} é F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e pelo menos um R^{3a} é 3-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e um R^{3a} é 3-F e um R^{3a} está na posição 5 da porção química piridinila e é selecionado do grupo que consiste em halo, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila não substituída, $\text{C}_2\text{-C}_3$ alquenila não substituída e $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcóxi não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-Br. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-etenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-metóxi. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5- OCH_3 . Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5- OCHF_2 . Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-metila e 5-Cl.

[00151] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é isopropila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, p é 1, e R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é 3-oxetanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, p é 1, e R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila, R^{2B} é metila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, p é 1, e R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano.

[00152] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é isopropila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, p é 2, e cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é 3-

oxetanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-CF_3$, p é 2, e cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila, R^{2B} é metila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-CF_3$, p é 2, e cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano.

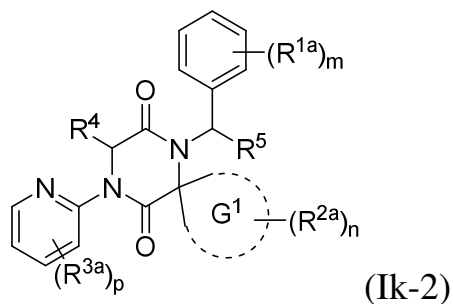
[00153] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é isopropila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-CF_3$, p é 1, e R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é 3-oxetanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-CF_3$, p é 1, e R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila, R^{2B} é metila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-CF_3$, p é 1, e R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano.

[00154] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é isopropila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-CF_3$, p é 2, e cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é H, R^{2B} é 3-oxetanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-CF_3$, p é 2, e cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), R^{2A} é metila, R^{2B} é metila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, e $-CF_3$, p é 2, e cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano.

[00155] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1): R^{2A} é H ou metila; R^{2B} é selecionado do grupo que consiste em isopropila, $-CHF_2$, –

CH(OH)CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂N(H)C(O)CH₃, -CH₂CH₂C(O)NH₂, metila substituída por oxetanila ou azetidínla, ciclopropila, ciclobutla, 3-azetidínla substituída por aminoacila ou acila, 3-oxetanila, 3-oxetanila substituída por metila, tetraidro-2H-piranila e 4-tetraidro-2H-tiopiranila; m é 1; R^{1a} é 4-F, 4-Cl, 4-metila, 4-CHF₂ e 4-CF₃; p é 2; e os dois grupos R^{3a} são selecionados do grupo que consiste em 3-F e 5-Cl, 3-F e 5-Br, 3-F e 5-ciano, 3-F e 5-metila, 3-F e 5-etenila, 3-F e 5-metóxi, 3-F e 5-OCH₃, 3-F e 5-OCHF₂ e 3-metila e 5-Cl.

[00156] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Ik-2), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que G¹ é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída; cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída; cada R^{2a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcoxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminotionila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída; cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, ciano e alquila substituída ou não substituída; R⁴ é H; R⁵ é H ou alquila substituída ou não substituída; m é 0, 1, ou 2; n é 0, 1, ou 2; e p é 0, 1 ou 2.

[00157] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é cicloalquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é ciclopropila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da

Fórmula (Ik-2), G^1 é ciclobutanila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é heterociclila com 4 membros a 6 membros substituída ou não substituída, que contém um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) dentre átomo de N ou O. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é heterociclila com 4 membros a 6 membros substituída ou não substituída, que contém um átomo de N. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é azetidinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é piperidinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é heterociclila com 4 membros a 6 membros substituída ou não substituída, que contém um átomo de O. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é oxetanila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é tetraidrofurânila substituída ou não substituída.

[00158] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} está na posição 4 da posição química de fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} é 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} é 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} é C_1 - C_3 alquila opcionalmente substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} é 4-metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} é 4- CHF_2 . Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), m é 1, e R^{1a} é 4- CF_3 .

[00159] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), n é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), n é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), n é 2.

[00160] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), cada R^{2a} é

independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, alquila substituída ou não substituída e hidróxi. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é halo, como fluoro. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é arila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em halo, alcóxicarbonila, amino substituído ou não substituído e aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por alcóxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por metóxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por amino substituído ou não substituído. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por metilamino. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por metilaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é fenila substituída por dois substituintes selecionados do grupo que consiste em metóxicarbonila, metilamino e metilaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é heteroarila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é oxadiazolila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é oxadiazolila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é oxadiazolila substituída por cicloalquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é oxadiazolila substituída por ciclopropila. Em

algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é piridinila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é piridinila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é piridinila substituída por halo, como F. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é piridinila substituída por ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é piridin-2-ila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é alcóxicarbonila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é metóxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é etóxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é aminoacila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é aminoacila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é aminoacila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1 - C_3 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila e heterociclila com 4 membros a 7 membros. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é aminoacila substituída por C_1 - C_3 alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é metilaminoacila, etilaminoacila ou isopropilaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é dimetilaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é ciclopropilaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é tetraidropiranylaminaminoacila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é acila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é acila substituída por um ou mais (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 ou 1 a 4 ou 1 a 3 ou 2 a 4) substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é acila substituída por metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é acila substituída por fenila, em que a fenila é opcionalmente substituída por amino. Em algumas

modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é C_1 - C_3 alquila substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é etila substituída por dois grupos fluoro, como $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^{2a} é hidróxi.

[00161] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 0. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 1. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 1, e R^{3a} é halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 1, e R^{3a} é 5-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e cada R^{3a} é independentemente halo, ciano, ou C_1 - C_3 alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e cada R^{3a} é independentemente F, Cl, Br, ciano ou metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e pelo menos um R^{3a} é F ou metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e pelo menos um R^{3a} é 3-F ou 3-metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e um R^{3a} está na posição 3 da porção química de fenila e é selecionado do grupo que consiste em F e metila, e um R^{3a} está na posição 5 da porção química de fenila e é selecionado do grupo que consiste em halo, ciano e C_1 - C_3 alquila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-Br. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-1), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-ciano. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e R^{3a} são 3-metila e 5-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), p é 2, e R^{3a} são 3-metila e 5-ciano.

[00162] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^5 é alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), R^5 é metila.

[00163] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é ciclobutanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl, e $-\text{CF}_3$,

n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é azetidinila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -CF₃, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é oxetanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl, e -CF₃, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é ciclobutanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -CF₃, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é azetidinila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -CF₃, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é oxetanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -CF₃, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é metila.

[00164] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é ciclobutanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -CF₃, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é azetidinila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -CF₃, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é oxetanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -CF₃, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é ciclobutanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl, e -CF₃, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R⁵ é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G¹ é azetidinila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e -

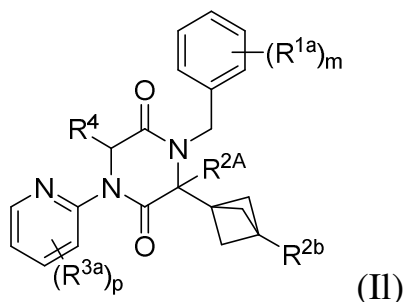
CF_3 , n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é oxetanila, m é 1, R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila.

[00165] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é ciclobutanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é azetidinila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é oxetanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é ciclobutanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é azetidinila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é oxetanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 1, R^{3a} é selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila.

[00166] Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é ciclobutanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é azetidinila, m é 2, cada R^{1a} é

independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é oxetanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é H. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é ciclobutanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é azetidinila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Ik-2), G^1 é oxetanila, m é 2, cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e $-\text{CF}_3$, n é 0, p é 2, cada R^{3a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl e ciano, e R^5 é metila.

[00167] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^{2A} é H ou alquila substituída ou não substituída; R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoácila substituída ou não substituída, e hidróxi; m é 0, 1, ou 2; p é 0, 1, ou 2; cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída; cada R^{3a} é independentemente halo; e R^4 é H.

[00168] Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2A} é H.

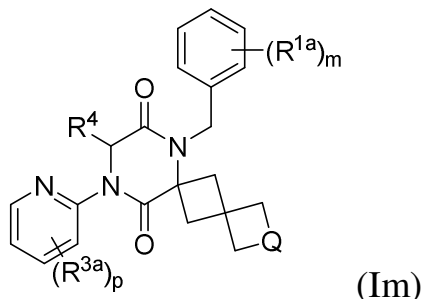
[00169] Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída e hidróxi. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída e hidróxi. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_3 alquila substituída, C_1 - C_3 alcóxicarbonila não substituída, aminoacila não substituída e hidróxi. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é C_1 - C_3 alquila substituída por hidróxi. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é $-CH_2OH$. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é metóxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é etóxicarbonila. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é aminoacila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (II), R^{2b} é hidróxi.

[00170] Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} está na posição 4 da porção química de fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} é 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} é 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} é C_1 - C_3 alquila opcionalmente substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} é 4-metila. Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} é 4- CHF_2 . Em algumas modalidades da Fórmula (II), m é 1, e R^{1a} é 4- CF_3 .

[00171] Em algumas modalidades da Fórmula (II), p é 2, e cada R^{3a} é independentemente halo. Em algumas modalidades da Fórmula (II), p é 2, e cada R^{3a} é independentemente F ou Cl. Em algumas modalidades da Fórmula

(II), p é 2, e um R^{3a} é 3-halo e um R^{3a} é 5-halo. Em algumas modalidades da Fórmula (II), p é 2, e R^{3a} são 3-F e 5-Cl.

[00172] Em outro aspecto, o composto da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (Im), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que Q é -O- ou -N(R^{2b})-; R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em H e acila substituída ou não substituída; m é 0, 1, ou 2; p é 0, 1, ou 2; cada R^{1a} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída; cada R^{3a} é independentemente halo; e R^4 é H.

[00173] Em algumas modalidades da Fórmula (Im), Q é -O-. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), Q é -N(R^{2b})-.

[00174] Em algumas modalidades da Fórmula (Im), R^{2b} é acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), R^{2b} é acila não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), R^{2b} é acila substituída por alquila. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), R^{2b} é acila substituída por metila.

[00175] Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é 1, e R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é 1, e R^{1a} está na posição 4 da porção química de fenila. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é 1, e R^{1a} é 4-F. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é 1, e R^{1a} é 4-Cl. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é 1, e R^{1a} é C_1 - C_3 alquila opcionalmente substituída por halo. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é 1, e R^{1a} é 4-metila. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é 1, e R^{1a} é 4-CHF₂. Em algumas modalidades da Fórmula (Im), m é

substituída ou não substituída; e

R^3 é alquila substituída ou não substituída;

ou

(iii) R^{2A} e R^{2B} são tomados em conjunto com átomo de carbono ao qual são fixados para formar G^1 , em que G^1 é uma cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou anel de heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; e

R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R^4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R^5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando uma ou mais dentre as provisões (a) a (c) se aplicam, então, R^1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi:

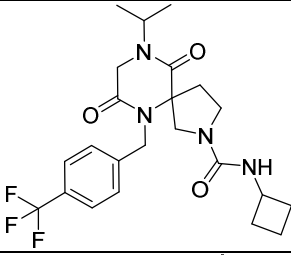
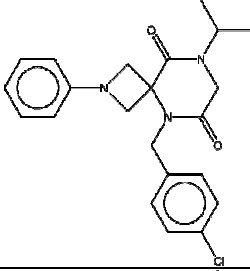
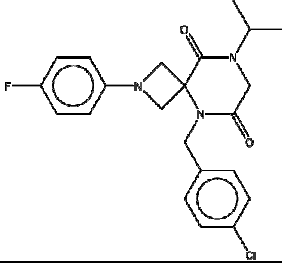
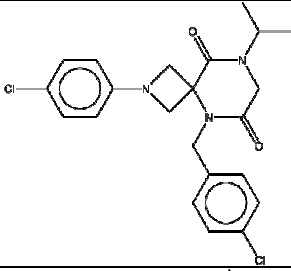
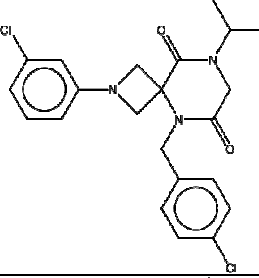
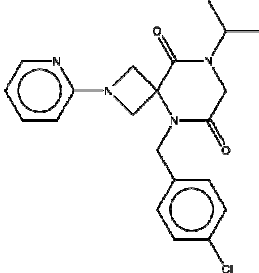
(a) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (i) e R^3 é fenila substituída ou não-substituída;

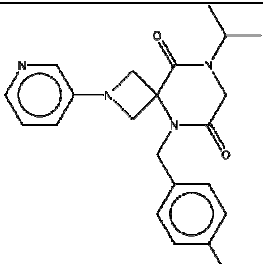
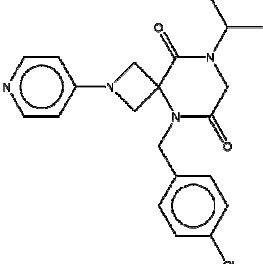
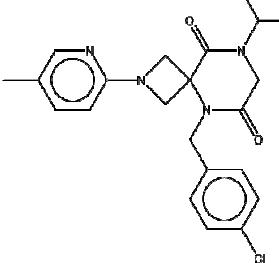
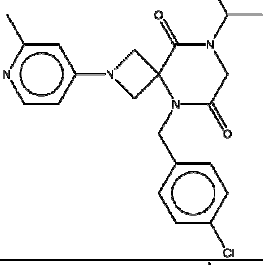
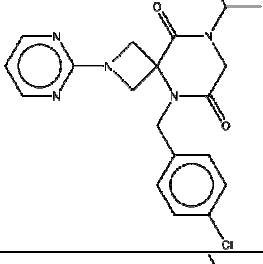
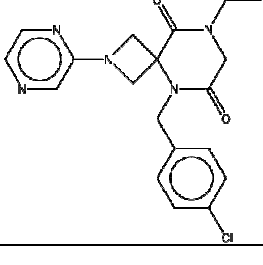
(b) R^{2A} e R^3 são conforme definido por (ii) e R^{2B} é 4-metoxifenila;

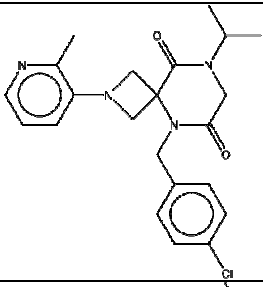
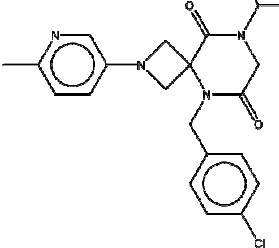
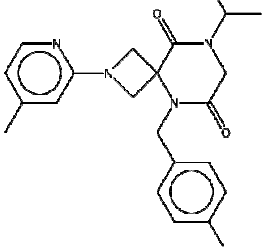
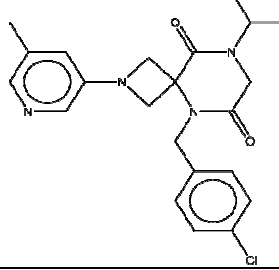
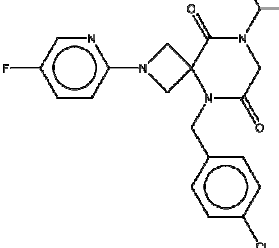
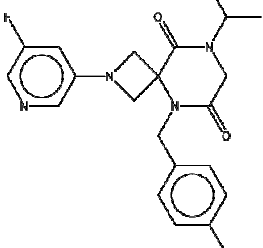
(c) R^{2A} e R^{2B} são conforme definido por (iii) e R^3 é 4-metoxifenilmetila.

[00178] Em algumas modalidades, são fornecidos compostos e sais dos mesmos descritos na Tabela 1.

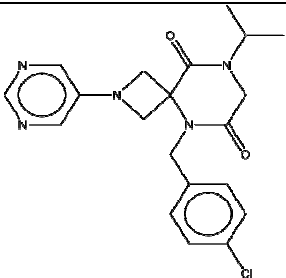
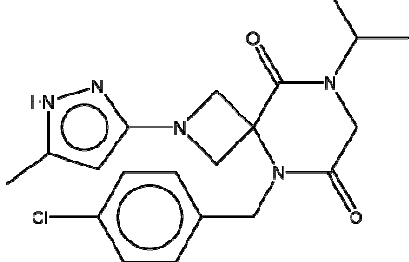
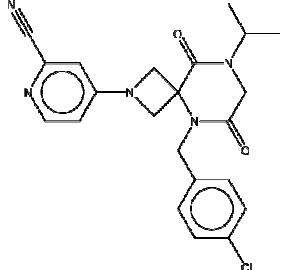
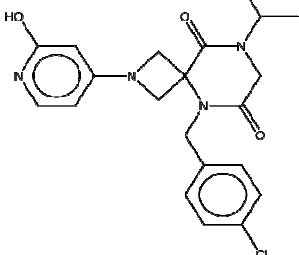
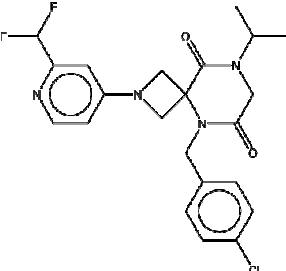
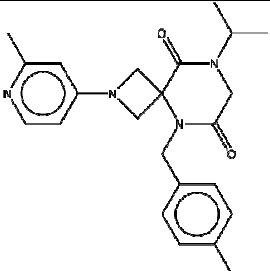
TABELA 1.

Nº	Estrutura	Nome
1		N-ciclobutil-9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
2		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-fenil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
3		5-(4-clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
4		5-(4-clorobenzil)-2-(4-clorofenil)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
5		5-(4-clorobenzil)-2-(3-clorofenil)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
6		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

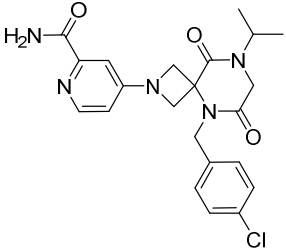
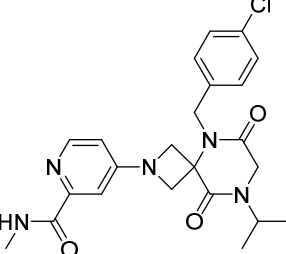
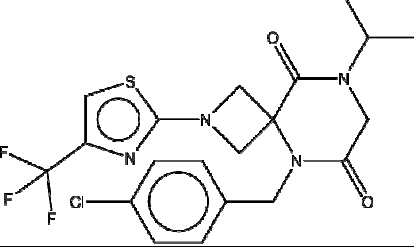
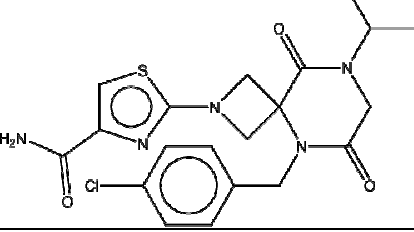
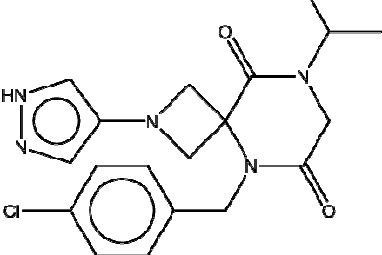
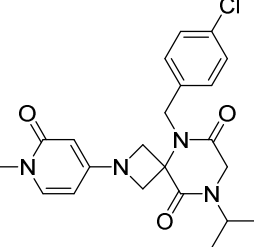
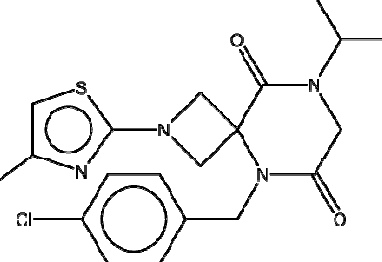
Nº	Estrutura	Nome
7		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(piridin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
8		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(piridin-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
9		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(5-metilpiridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
10		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
11		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(pirimidin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
12		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(pirazin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
13		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
14		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
15		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(4-metilpiridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
16		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
17		5-(4-clorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
18		5-(4-clorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
19		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(pirimidin-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
20		5-(4-clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-8-isopropil-7-metil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
21		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
22		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(tiazol-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
23		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(piridazin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
24		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(piridazin-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
25		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(pirimidin-5-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
26		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
27		4-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)picolinonitrila
28		5-(4-clorobenzil)-2-(2-hidroxipiridin-4-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
29		5-(4-clorobenzil)-2-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
30		8-isopropil-5-(4-metilbenzil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
31		8-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
32		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(tiazol-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
33		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(tiazol-5-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
34		5-(4-clorobenzil)-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
35		4-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)picolinato de metila
36		Ácido 4-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)picolínico

Nº	Estrutura	Nome
37		4-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)picolinamida
38		4-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-metilpicolinamida
39		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
40		2-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)tiazol-4-carboxamida
41		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(1H-pirazol-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
42		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
43		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(4-metiltiazol-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

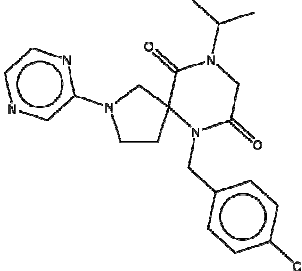
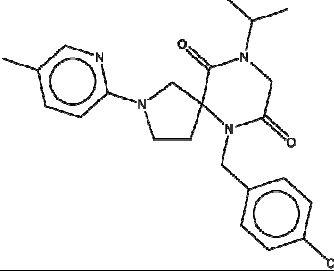
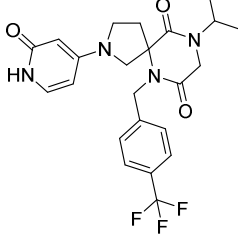
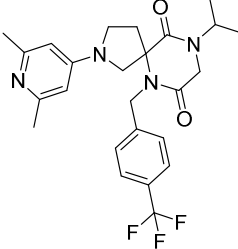
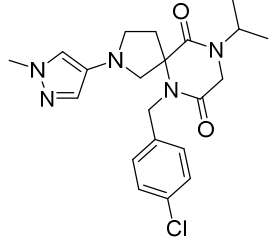
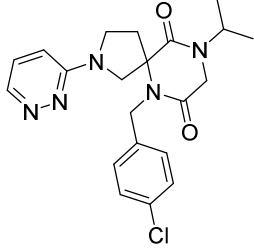
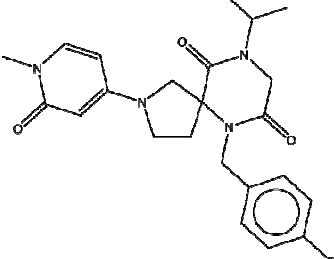
Nº	Estrutura	Nome
44		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(5-metiltiazol-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
45		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
46		8-isopropil-2-(piridin-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
47		5-(4-clorobenzil)-2-(6,7-di-hidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
48		8-isopropil-2-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
49		5-(4-clorobenzil)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
50		5-(4-clorobenzil)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
51		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
52		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
53		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
54		6-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)piridazina-3-carboxamida
55		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-(6-metilpiridazin-3-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

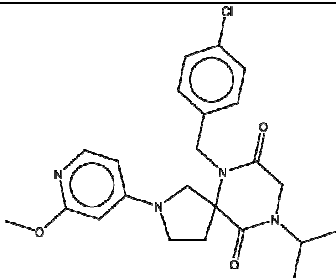
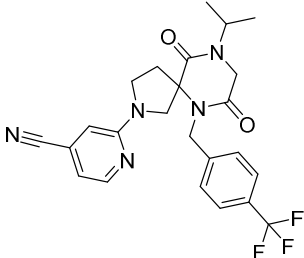
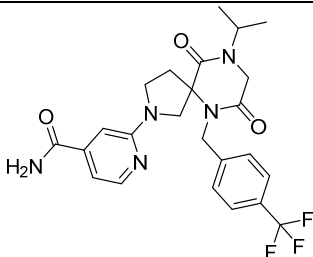
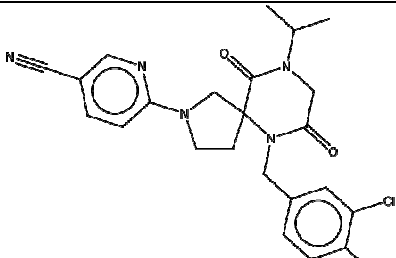
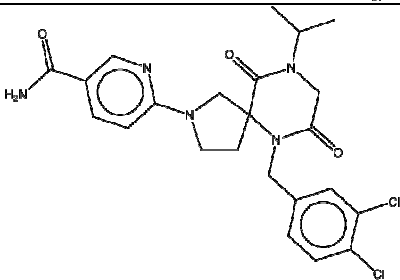
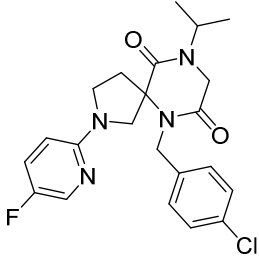
Nº	Estrutura	Nome
56		5-(4-clorobenzil)-2-(5-cloropirazin-2-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
57		6-(8-etil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
58		6-(8-ciclopentil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
59		6-(8-isobutil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
60		5-(4-clorobenzil)-2-(5-cloropiridazin-3-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
61		5-(4-clorobenzil)-2-(6-cloropiridazin-4-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

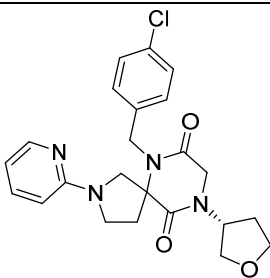
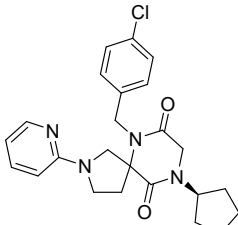
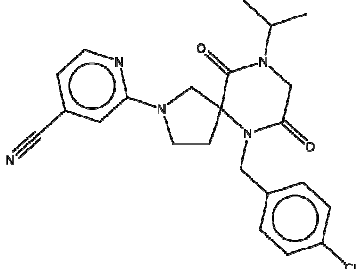
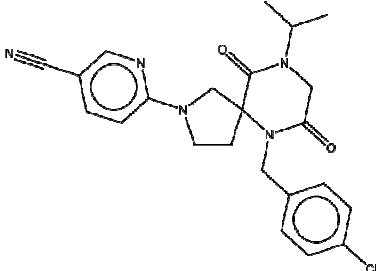
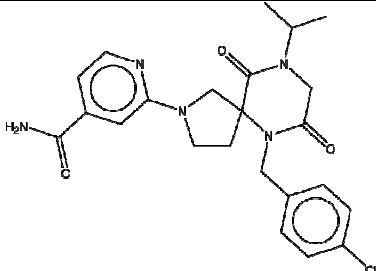
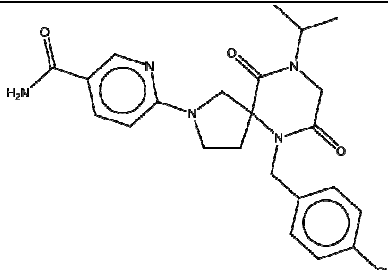
Nº	Estrutura	Nome
62		6-(8-cicloexil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
63		6-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
64		metil 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato
65		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-N-metil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
66		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
67		8-isopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

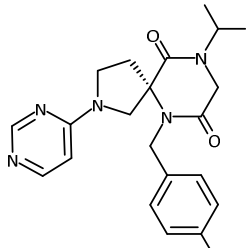
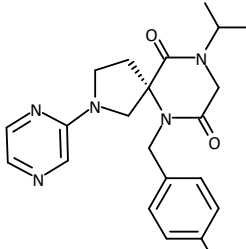
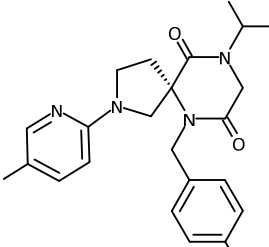
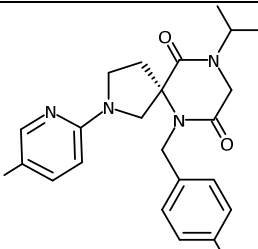
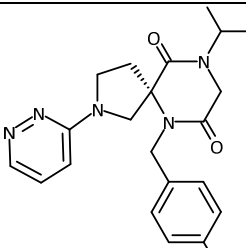
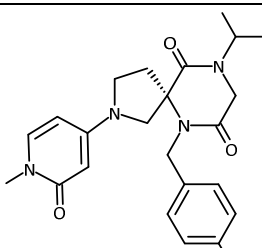
Nº	Estrutura	Nome
68		8-isopropil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
69		8-isopropil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carbaldeído
70		8-ciclopentil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
71		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirimidin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
72		9-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
73		9-isopropil-2-(piridazin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
74		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirazin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
75		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
76		9-isopropil-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
77		2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-9-isopropil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
78		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
79		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridazin-3-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
80		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
81		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
82		6-(4-clorobenzil)-9-etil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
83		6-(4-clorobenzil)-9-ciclopentil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
84		6-(4-clorobenzil)-9-isobutil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
85		6-(4-clorobenzil)-9-(1-metilciclopropil)-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
86		6-(4-clorobenzil)-9-(1-metoxipropan-2-il)-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

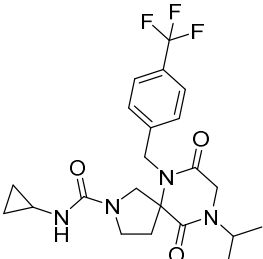
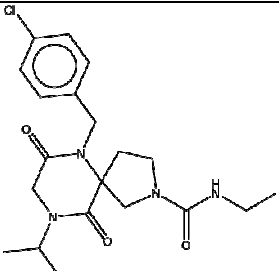
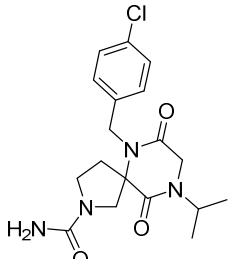
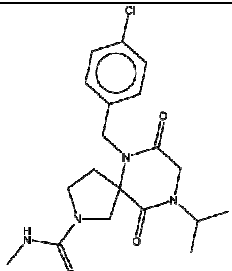
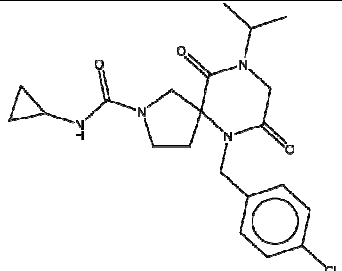
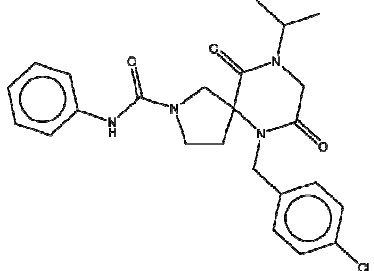
Nº	Estrutura	Nome
87		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-metoxipiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
88		2-(9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)isonicotinonitrila
89		2-(9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)isonicotinamida
90		6-(6-(3,4-diclorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinonitrila
91		6-(6-(3,4-diclorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinamida
92		6-(4-clorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-9-isopropil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
93		6-(4-clorobenzil)-2-(piridin-2-il)-9-((R)-tetraidrofurano-3-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
94		6-(4-clorobenzil)-2-(piridin-2-il)-9-((S)-tetraidrofurano-3-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
95		2-(6-(4-chlorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)isonicotinonitrila
96		6-(6-(4-chlorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinonitrila
97		2-(6-(4-chlorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)isonicotinamida
98		6-(6-(4-chlorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinamida

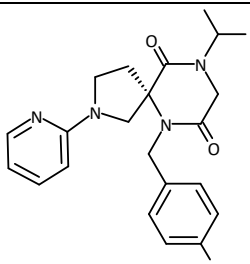
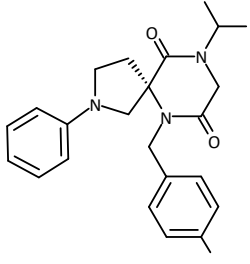
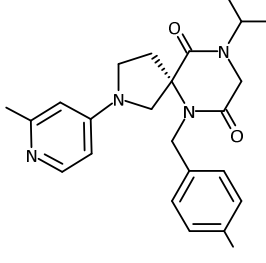
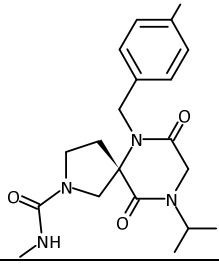
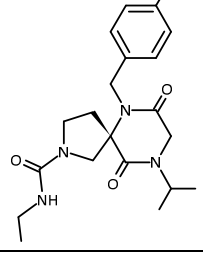
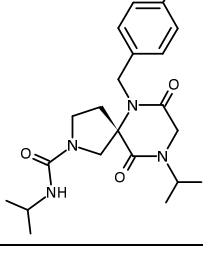
Nº	Estrutura	Nome
99		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirimidin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
100		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirazin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
101		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
102		(S)-6-(4-clorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-9-isopropil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
103		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridazin-3-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
104		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

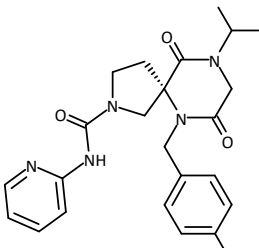
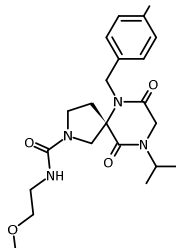
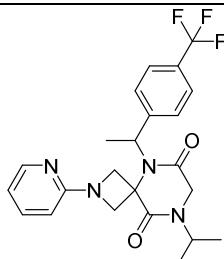
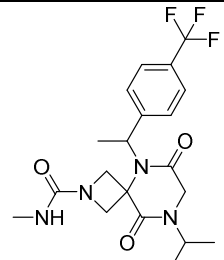
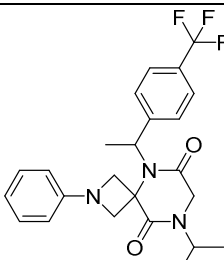
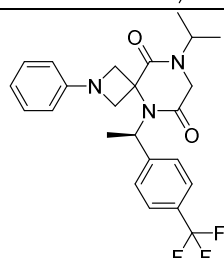
Nº	Estrutura	Nome
105		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
106		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
107		9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
108		9-isopropil-N-metil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
109		9-isopropil-7,10-dioxo-N-fenil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
110		9-Isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
111		9-isopropil-7,10-dioxo-N-(piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
112		N-(terc-butil)-9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
113		9-isopropil-7,10-dioxo-N-(piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
114		9-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
115		N-(4-fluorofenil)-9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
116		N-etil-9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
117		N,9-diisopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
118		N-ciclopropil-9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
119		6-(4-clorobenzil)-N-etil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
120		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
121		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-N-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
122		6-(4-clorobenzil)-N-ciclopropil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
123		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-N-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
124		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
125		(S)-6-(4-clorobenzil)-N-ciclopropil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
126		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-N-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
127		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
128		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
129		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
130		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
131		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
132		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
133		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-N-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
134		(S)-6-(4-clorobenzil)-N-etil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
135		(S)-6-(4-clorobenzil)-N,9-diisopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
136		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-N-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
137		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-N-(2-metoxietil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
138		8-isopropil-2-(piridin-2-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
139		8-isopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
140		8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
141		(R)-8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

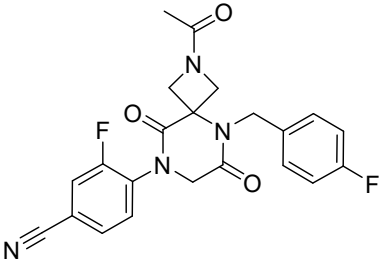
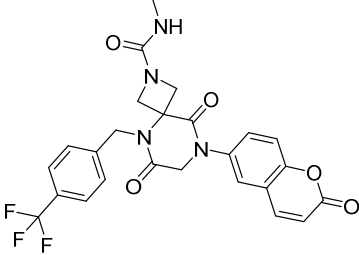
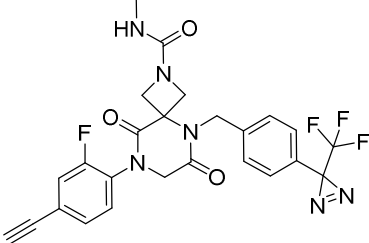
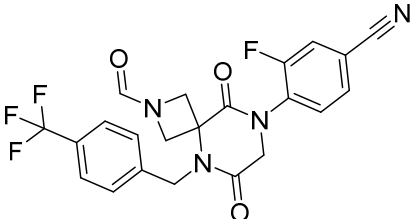
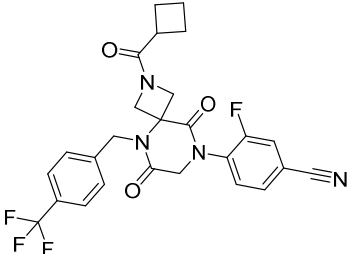
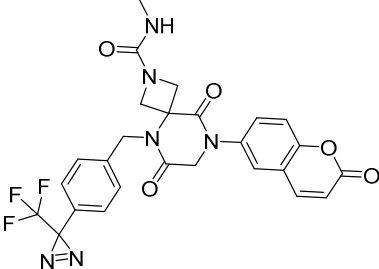
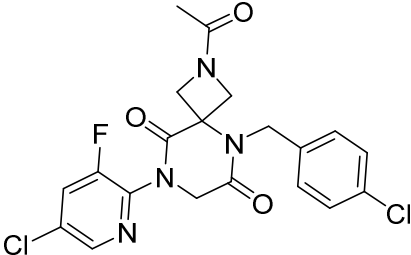
Nº	Estrutura	Nome
142		(S)-8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
143		(S)-6-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
144		(R)-6-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
145		8-(4-metoxifenila)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
146		8-(4-cianofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
147		8-(6-cianopiridin-3-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
148		4-(2-(Metilcarbamoi)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzoato de metila

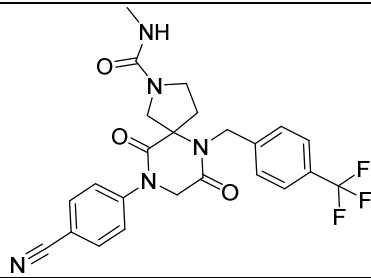
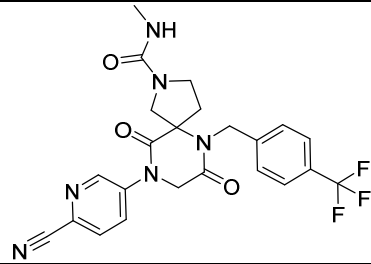
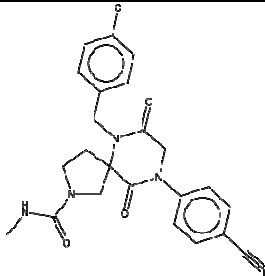
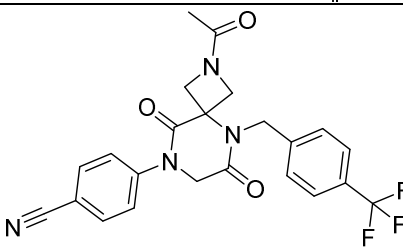
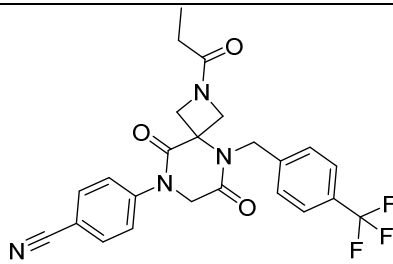
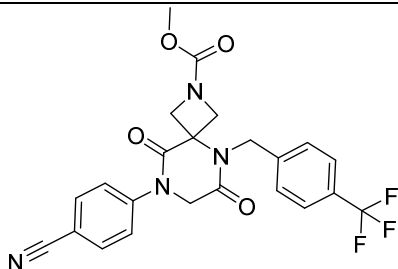
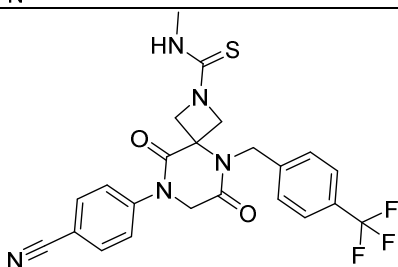
Nº	Estrutura	Nome
149		8-(4-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
150		8-(4-clorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
151		N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
152		8-(3,4-difluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
153		N-metil-6,9-dioxo-8-(p-tolil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
154		8-(6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
155		8-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
156		8-(5-cloropiridin-2-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
157		8-(4-(difluorometil)fenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
158		8-(4-ciclopropilfenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
159		8-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
160		N-metil-6,9-dioxo-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
161		N-metil-6,9-dioxo-8-(4-(prop-1-en-2-il)fenil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
162		8-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
163		8-(3-clorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
164		5-(4-clorobenzil)-8-(4-cianofenil)-N-metil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
165		8-(4-(5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
166		8-(4-cloro-3-metilfenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
167		8-(4-ciano-3-metilfenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
168		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
169		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
170		8-(3-fluoro-4-metoxifenila)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
171		8-(4-(difluorometóxi)-3-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
172		8-(4-benzoilfenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
173		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
174		3-fluoro-4-(2-isobutiril-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
175		4-(2-acetil-5-(4-clorobenzil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila

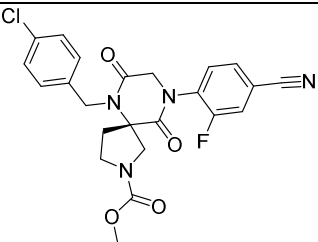
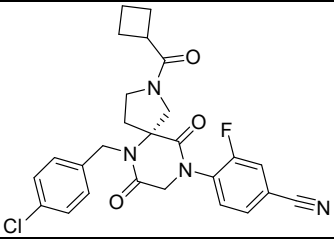
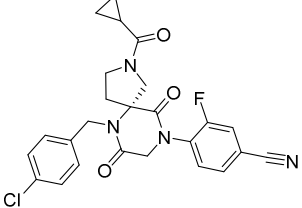
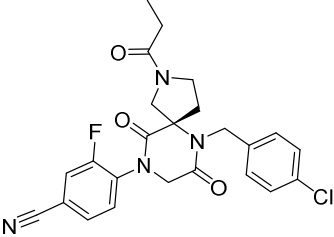
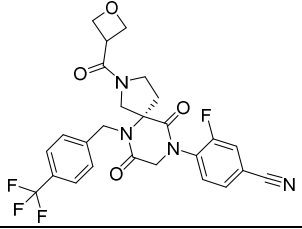
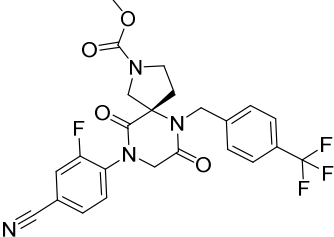
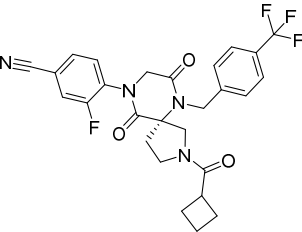
Nº	Estrutura	Nome
176		4-(2-acetil-5-(4-fluorobenzil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-fluorobenzonitrila
177		N-metil-6,9-dioxo-8-(2-oxo-2H-cromen-6-yl)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
178		8-(4-etinil-2-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-yl)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
179		3-fluoro-4-(2-formil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitrila
180		4-(2-(ciclobutanocarbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-fluorobenzonitrila
181		N-metil-6,9-dioxo-8-(2-oxo-2H-cromen-6-yl)-5-(4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-yl)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
182		2-acetil-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-yl)-5-(4-clorobenzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
183		9-(4-cianofenil)-N-metil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
184		9-(6-cianopiridin-3-il)-N-metil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
185		6-(4-clorobenzil)-9-(4-cianofenil)-N-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
186		4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
187		4-(6,9-dioxo-2-propionil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
188		8-(4-cianofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metila
189		8-(4-cianofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carbotioamida

Nº	Estrutura	Nome
190		4-(2-formil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
191		4-(2-(2,2-difluoroetil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
192		6-(8-(4-cianofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
193		4-(2-(2,2-difluoroetil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-2-fluorobenzonitrila
194		2-fluoro-4-(2-formil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
195		8-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carbotioamida
196		8-(4-ciano-3-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metila

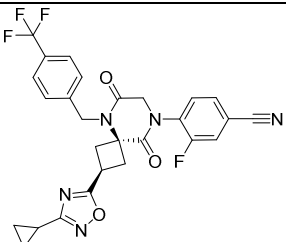
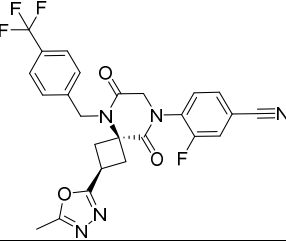
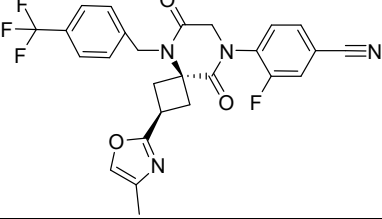
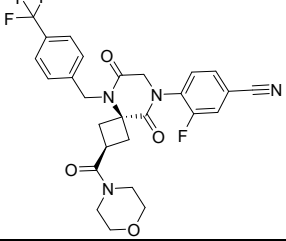
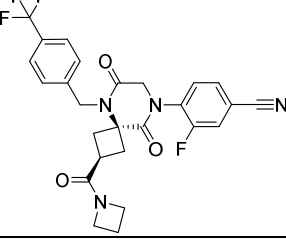
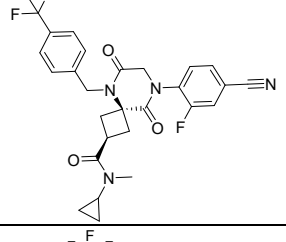
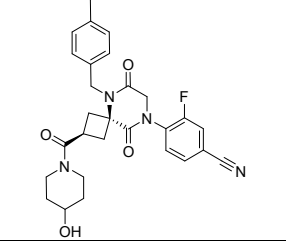
Nº	Estrutura	Nome
197		4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-2-fluorobenzonitrila
198		8-(4-ciano-3-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
199		8-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
200		8-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
201		8-(4-ciano-3-fluorofenil)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
202		4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
203		4-(2-(ciclopropanocarbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
204		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
205		4-(2-acetil-6-(4-clorobenzil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
206		(S)-4-(2-acetil-6-(4-clorobenzil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
207		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila
208		(S)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila
209		(S)-4-(2-acetil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
210		(S)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-(oxetano-3-carbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
211		(S)-6-(4-clorobenzil)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
212		(S)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-(ciclobutanocarbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
213		(S)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-(ciclopropanocarbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
214		(S)-4-(6-(4-clorobenzil)-7,10-dioxo-2-propionil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
215		(S)-3-fluoro-4-(2-(oxetano-3-carbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
216		(S)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
217		(S)-4-(2-(ciclobutanocarbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
218		(S)-4-(7,10-dioxo-2-propionil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
219		(S)-4-(2-(ciclopropanocarbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
220		(S)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-formil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
221		(S)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-isobutiril-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
222		(S)-3-fluoro-4-(2-formil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
223		(S)-3-fluoro-4-(2-isobutiril-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
224		(S)-2-acetil-6-(4-clorobenzil)-9-(4-(difluorometóxi)fenil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

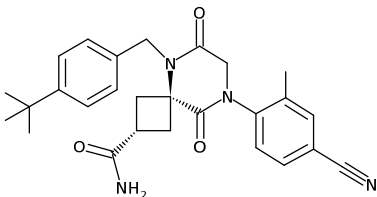
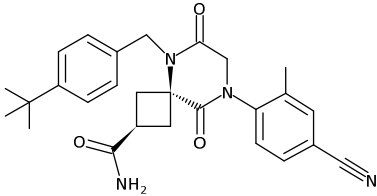
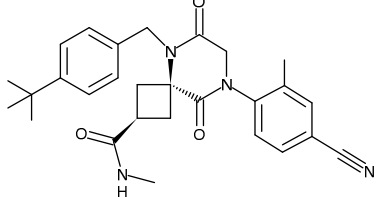
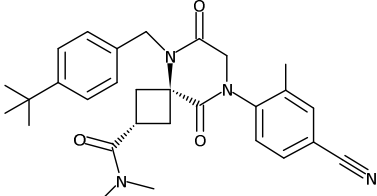
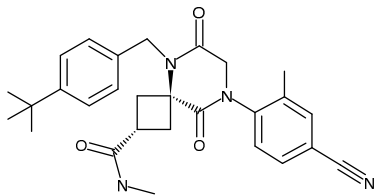
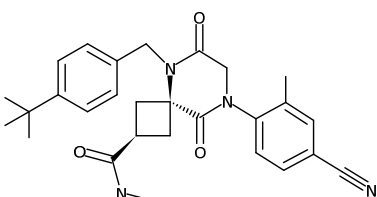
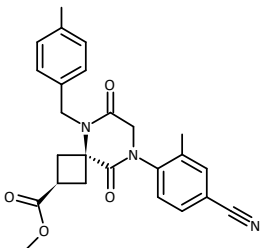
Nº	Estrutura	Nome
225		(S)-2-acetil-6-(4-clorobenzil)-9-(5-metoxipiridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
226		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila
227		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila
228		4-((2s,4s)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
229		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
230		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(3-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
231		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(5-metiloxazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila

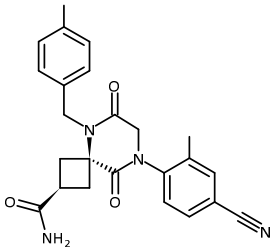
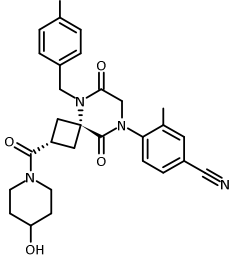
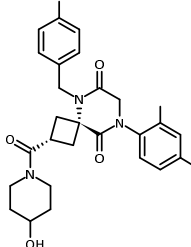
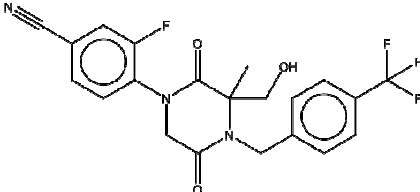
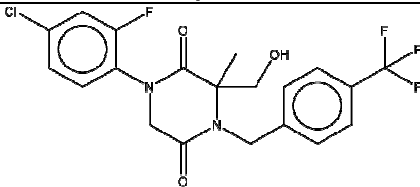
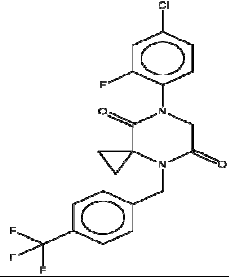
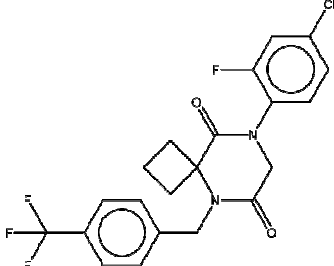
Nº	Estrutura	Nome
232		4-((2s,4s)-2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
233		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
234		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(4-metiloxazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
235		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(morfolina-4-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
236		4-((2s,4s)-2-(azetidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
237		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
238		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
239		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(oxetan-3-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
240		4-((2s,4s)-2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
241		4-((2s,4s)-2-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
242		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
243		(2s,4S)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
244		(2s,4S)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
245		1-((2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilureia

Nº	Estrutura	Nome
246		1-((2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropilureia
247		1-((2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-(oxetan-3-il)ureia
248		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
249		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclobutil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
250		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(3,3-difluorociclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
251		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(hidroximetil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
252		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-N-(oxetan-3-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
253		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
254		(2s,4s)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
255		(2s,4s)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
256		3-fluoro-4-((2s,4s)-2-hidroxi-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
257		(2r,4r)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
258		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-hidroxi-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
259		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
260		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
261		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
262		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
263		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
264		(2s,4s)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
265		(2S,4s)-5-(4-clorobenzil)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metila

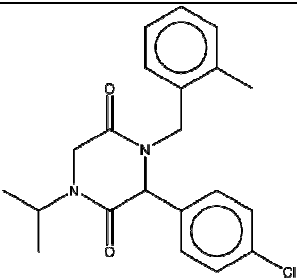
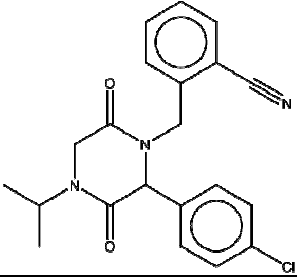
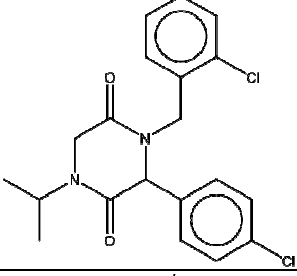
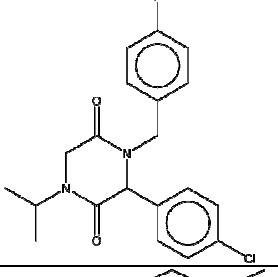
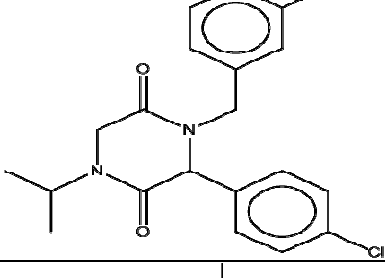
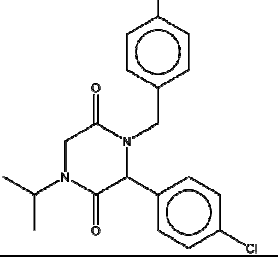
Nº	Estrutura	Nome
266		(2s,4s)-5-(4-clorobenzil)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
267		4-((2s,4s)-5-(4-clorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
268		(2s,4s)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-clorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
269		3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)-3-metil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila
270		1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
271		7-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-5,8-diona
272		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
273		1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,3-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
274		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
275		(R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
276		(S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
277		1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
278		4-(5,8-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-3-fluorobenzonitrila
279		4-(3,3-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrila
280		4-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila

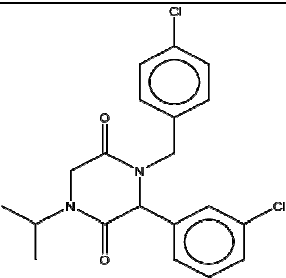
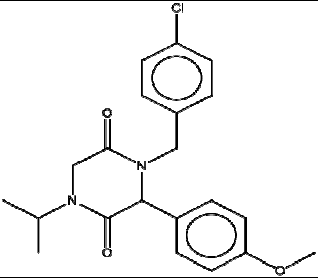
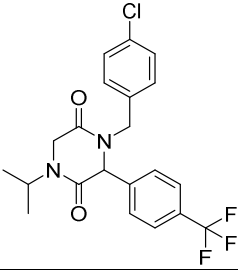
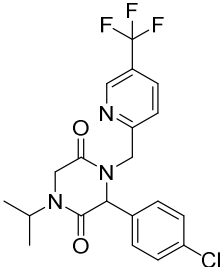
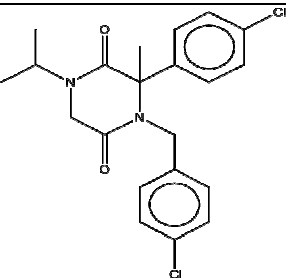
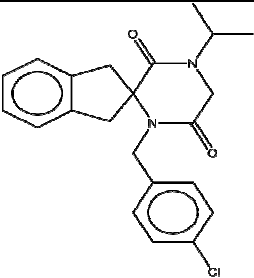
Nº	Estrutura	Nome
281		1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
282		3-fluoro-4-(3-(oxetan-3-il)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila
283		(S)-3-fluoro-4-(3-isopropil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila
284		(S)-4-(3-ciclobutil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrila
285		(S)-4-(3-(terc-butoximetil)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrila
286		4-(7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2-oxa-6,9-diazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
287		(S)-3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
288		4-(4-clorobenzil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
289		(S)-4-(4-clorobenzil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
290		(R)-4-(4-clorobenzil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
291		(S)-3-(4-clorofenil)-4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
292		(R)-3-(4-clorofenil)-4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
293		3-(4-clorofenil)-4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
294		4-benzil-3-(4-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
295		(R)-4-(4-clorobenzil)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
296		(S)-4-(4-clorobenzil)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
297		4-(4-clorobenzil)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
298		4-(3-clorobenzil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
299		3-(4-clorofenil)-4-(3-fluorobenzil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
300		3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-(2-metilbenzil)piperazina-2,5-diona
301		2-((2-(4-clorofenil)-4-isopropil-3,6-dioxopiperazin-1-il)metil)benzonitrila
302		4-(2-clorobenzil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
303		3-(4-clorofenil)-4-(4-fluorobenzil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
304		3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-(3-metilbenzil)piperazina-2,5-diona
305		3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
306		3-((2-(4-clorofenil)-4-isopropil-3,6-dioxopiperazin-1-il)metil)benzonitrila
307		4-((2-(4-clorofenil)-4-isopropil-3,6-dioxopiperazin-1-il)metil)benzonitrila
308		3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-(3-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
309		3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
310		4-(4-clorobenzil)-3-(2-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
311		4-(4-clorobenzil)-3-(4-fluorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
312		4-(4-clorobenzil)-3-(3-clorofenil)-1-isopropilpiperazina-2,5-diona
313		4-(4-clorobenzil)-1-isopropil-3-(4-metoxifenil)piperazina-2,5-diona
314		4-(4-clorobenzil)-1-isopropil-3-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-2,5-diona
315		3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina-2,5-diona
316		4-(4-clorobenzil)-3-(4-chlorofenil)-1-isopropil-3-metilpiperazina-2,5-diona
317		1'-(4-clorobenzil)-4'-isopropil-1,3-dihidrospiro[indeno-2,2'-piperazina]-3',6'-diona

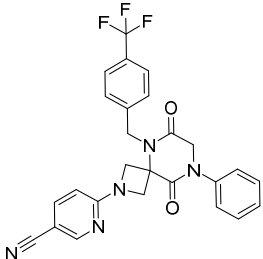
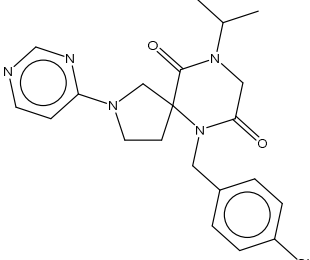
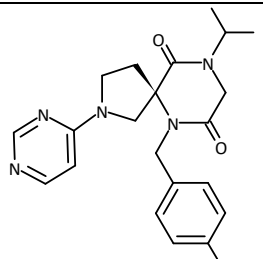
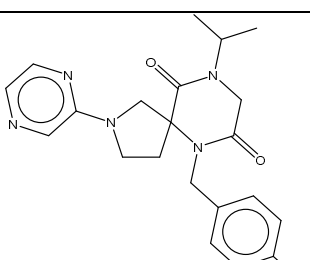
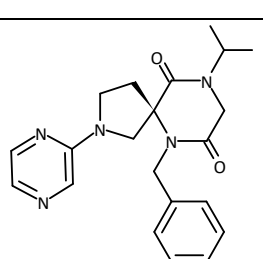
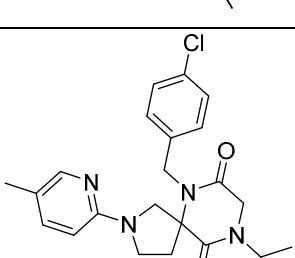
Nº	Estrutura	Nome
318		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2-fenil-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
319		4'-isopropil-1'-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidrospiro[indeno-1,2'-piperazina]-3',6'-diona
320		8-(1-cianopropan-2-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
321		8-((1S,3R)-3-cianociclopentil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
322		2-acetil-8-((1r,4r)-4-metilcicloexil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
323		2-acetil-8-(4-etilcicloexil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
324		2-acetil-8-(4-(difluorometil)cicloexil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
325		(1r,4r)-4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)cicloexano-1-carbonitrila
326		2-acetil-8-cicloheptil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
327		9-isopropil-2-fenil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-1,7,10-triona
328		(S)-9-imino-8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-ona
329		5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-7-metil-2-fenil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

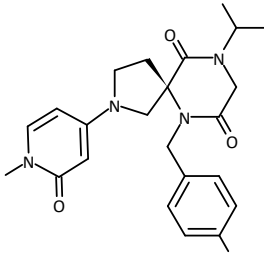
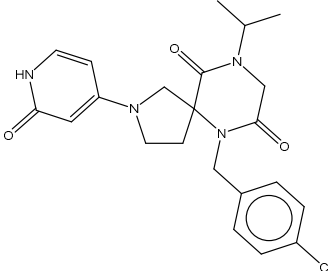
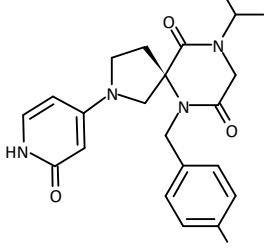
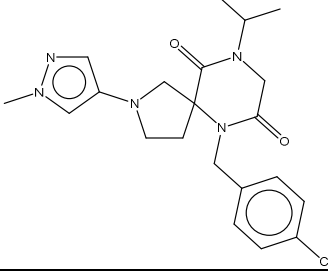
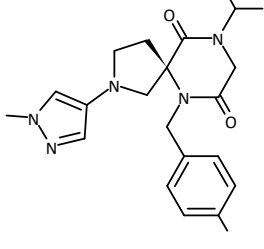
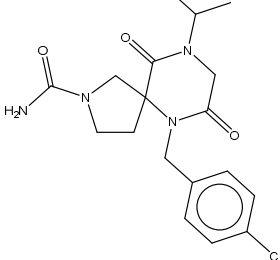
Nº	Estrutura	Nome
330		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-1,7,10-triona
331		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-3,7,10-triona
332		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-3,7,10-triona
333		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-1,7,10-triona
334		6-(4-clorobenzil)-9-(4-metoxibenzil)-N-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
335		N-metil-6,9-dioxo-5,8-bis(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

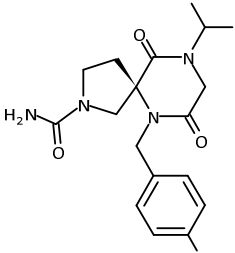
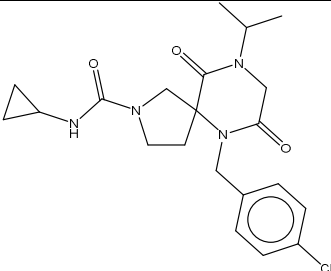
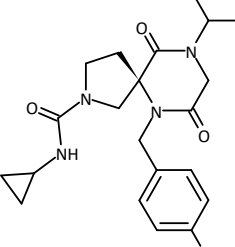
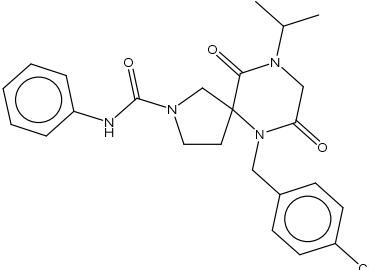
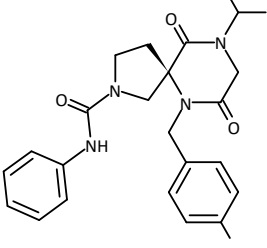
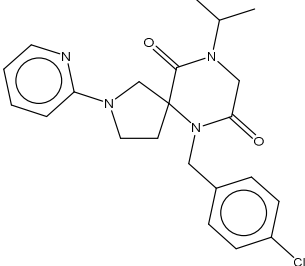
Nº	Estrutura	Nome
336		8-(4-cianobenzil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
337		8-(4-clorobenzil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
338		8-(1-(4-cianofenil)etil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
339		(S)-4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
340		(S)-2-acetil-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
341		2-acetil-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
342		(2r,4r)-8-isopropil-2-(5-metiltiazol-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
343		(2s,4s)-8-isopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
344		(2s,4s)-2-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-8-isopropil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
345		(2s,4s)-8-isopropil-2-(4-metiloxazol-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
346		6-((S)-6-((R)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinonitrila
347		6-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-7-(metoximetil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
348		6-(6-(4-clorobenzil)-9-(4-nitrofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinonitrila
349		6-(4-clorobenzil)-N-metil-9-(4-nitrofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
350		6-(6,9-dioxo-8-fenil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
351		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirimidin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
352		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirimidin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
353		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirazin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
354		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(pirazin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
355		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
356		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(5-metilpiridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
357		6-(4-clorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-9-isopropil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
358		(R)-6-(4-clorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-9-isopropil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
359		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridazin-3-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
360		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridazin-3-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
361		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

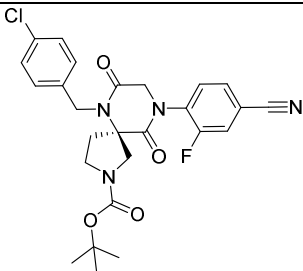
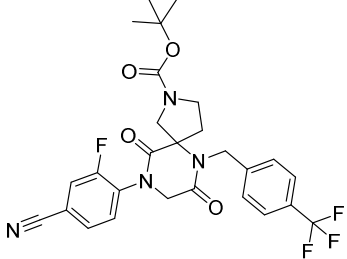
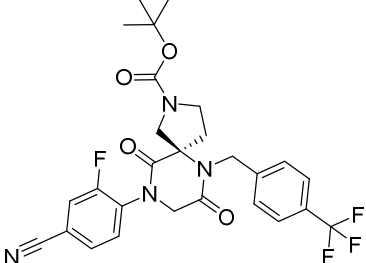
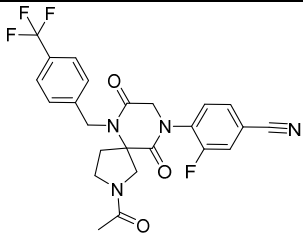
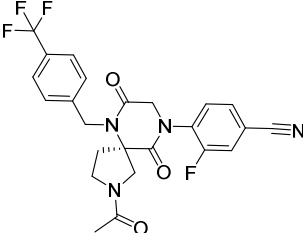
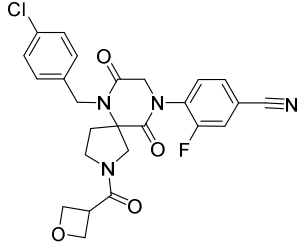
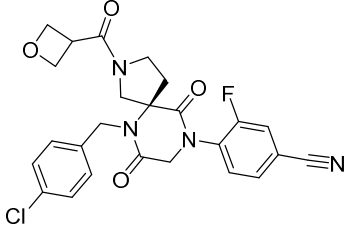
Nº	Estrutura	Nome
362		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
363		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
364		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
365		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
366		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
367		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
368		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
369		6-(4-clorobenzil)-N-ciclopropil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
370		(R)-6-(4-clorobenzil)-N-ciclopropil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
371		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-N-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
372		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-N-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
373		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
374		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
375		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
376		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
377		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
378		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(2-metilpiridin-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
379		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-N-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
380		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-N-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
381		6-(4-clorobenzil)-N-etil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
382		(R)-6-(4-clorobenzil)-N-etil-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
383		6-(4-clorobenzil)-N,9-diisopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
384		(R)-6-(4-clorobenzil)-N,9-diisopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
385		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-N-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
386		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-7,10-dioxo-N-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
387		6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-N-(2-metoxietil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
388		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-N-(2-metoxietil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
389		6-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
390		(R)-4-(2-acetil-6-(4-clorobenzil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
391		6-(4-clorobenzil)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila

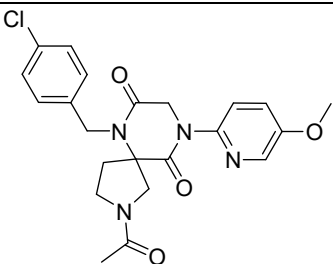
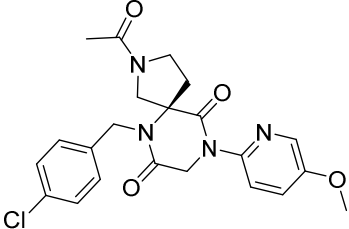
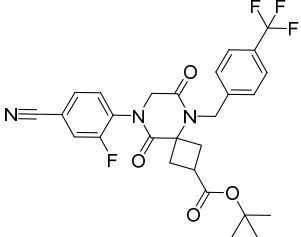
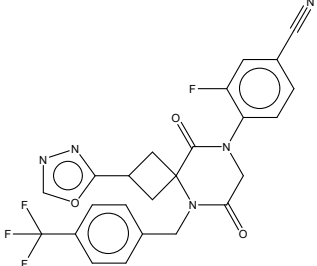
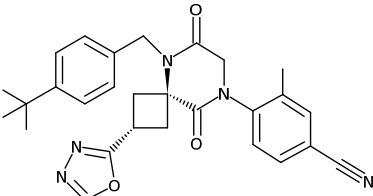
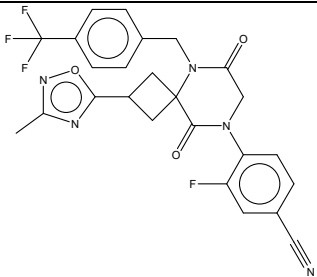
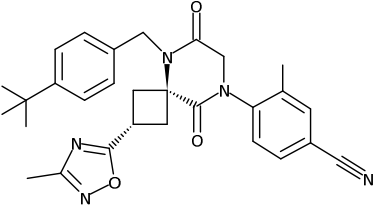
Nº	Estrutura	Nome
392		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila
393		9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila
394		(R)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila
395		4-(2-acetil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
396		(R)-4-(2-acetil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
397		4-(6-(4-clorobenzil)-2-(oxetano-3-carbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
398		(R)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-(oxetano-3-carbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
399		6-(4-clorobenzil)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
400		(R)-6-(4-clorobenzil)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
401		4-(6-(4-clorobenzil)-2-(ciclobutanocarbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
402		(R)-4-(6-(4-chlorobenzil)-2-(ciclobutanocarbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
403		4-(6-(4-chlorobenzil)-2-(ciclopropanocarbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
404		(R)-4-(6-(4-chlorobenzil)-2-(ciclopropanocarbonil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
405		4-(6-(4-chlorobenzil)-7,10-dioxo-2-propionil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
406		(R)-4-(6-(4-clorobenzil)-7,10-dioxo-2-propionil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
407		3-fluoro-4-(2-(oxetano-3-carbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
408		(R)-3-fluoro-4-(2-(oxetano-3-carbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
409		9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
410		(R)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de metila
411		4-(2-(ciclobutanocarbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
412		(R)-4-(2-(ciclobutanocarbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila

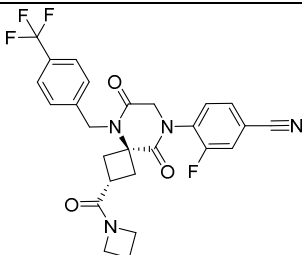
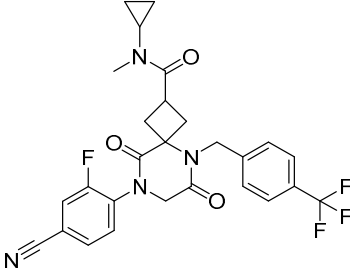
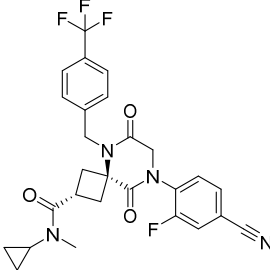
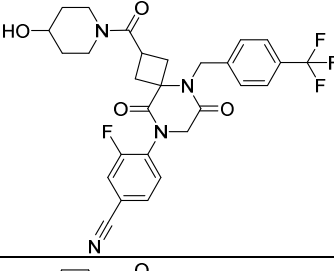
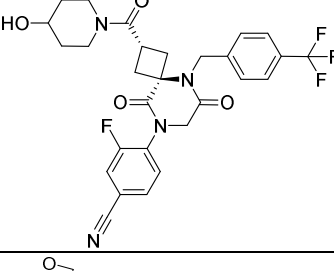
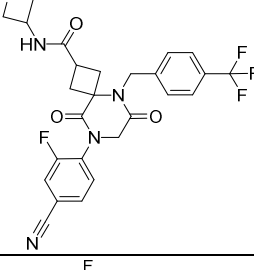
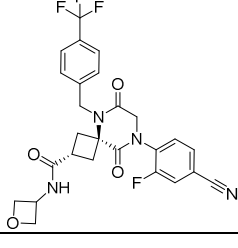
Nº	Estrutura	Nome
413		4-(7,10-dioxo-2-propionil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
414		(R)-4-(7,10-dioxo-2-propionil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
415		4-(2-(ciclopropanocarbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
416		(R)-4-(2-(ciclopropanocarbonil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
417		4-(6-(4-clorobenzil)-2-formil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
418		(R)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-formil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
419		4-(6-(4-clorobenzil)-2-isobutiril-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
420		(R)-4-(6-(4-clorobenzil)-2-isobutiril-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila
421		3-fluoro-4-(2-formil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
422		(R)-3-fluoro-4-(2-formil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
423		3-fluoro-4-(2-isobutiril-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
424		(R)-3-fluoro-4-(2-isobutiril-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)benzonitrila
425		2-acetil-6-(4-clorobenzil)-9-(4-(difluorometóxi)fenil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
426		(R)-2-acetil-6-(4-clorobenzil)-9-(4-(difluorometóxi)fenil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
427		2-acetil-6-(4-clorobenzil)-9-(5-metoxipiridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
428		(R)-2-acetil-6-(4-clorobenzil)-9-(5-metoxipiridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
429		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4--(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila
430		4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
431		4-((2r,4r)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
432		3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
433		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
434		3-fluoro-4-(2-(3-(1-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
435		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(3-(1-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
436		3-fluoro-4-(2-(5-metiloxazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
437		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(5-metiloxazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
438		4-(2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
439		4-((2r,4r)-2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
440		3-fluoro-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
441		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
442		3-fluoro-4-(2-(4-metiloxazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
443		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(4-metiloxazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
444		3-fluoro-4-(2-(morfolina-4-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
445		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(morfolina-4-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
446		4-(2-(azetidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
447		4-((2r,4r)-2-(azetidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
448		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
449		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
450		3-fluoro-4-(2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
451		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
452		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(oxetan-3-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
453		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(oxetan-3-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
454		4-(2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
455		4-((2r,4r)-2-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
456		4-(2-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
457		4-((2r,4r)-2-(3-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
458		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
459		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclopropil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
460		(2r,4R)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
461		(2r,4R)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
462		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(3-hidroxiciclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
463		1-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilureia
464		1-((2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-metilureia
465		1-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropilureia
466		1-((2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclopropilureia

Nº	Estrutura	Nome
467		1-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-(oxetan-3-il)ureia
468		1-((2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-(oxetan-3-il)urea
469		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
470		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
471		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclobutil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
472		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-ciclobutil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
473		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(3,3-difluorociclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
474		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(3,3-difluorociclobutil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
475		3-fluoro-4-(2-(hidroximetil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
476		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(hidroximetil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
477		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-N-(oxetan-3-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
478		(2r,4r)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-N-(oxetan-3-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
479		3-fluoro-4-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
480		3-fluoro-4-((2r,4r)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
481		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
482		(2r,4r)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
483		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
484		3-fluoro-4-(2-hidroxi-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
485		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
486		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
487		8-(4-ciano-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
488		5-(4-clorobenzil)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metila
489		(2r,4r)-5-(4-clorobenzil)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metila
490		5-(4-clorobenzil)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
491		(2r,4r)-5-(4-clorobenzil)-8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
492		4-(5-(4-clorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
493		4-((2r,4r)-5-(4-clorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
494		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-clorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
495		(2r,4r)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-clorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
496		8-isopropil-2-(5-metiltiazol-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
497		(2s,4s)-8-isopropil-2-(5-metiltiazol-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
498		8-isopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
499		(2r,4r)-8-isopropil-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
500		2-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-8-isopropil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
501		(2r,4r)-2-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-8-isopropil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
502		8-isopropil-2-(4-metiloxazol-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
503		(2r,4r)-8-isopropil-2-(4-metiloxazol-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
504		6-(6-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinonitrila
505		6-((R)-6-((R)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinonitrila
506		6-(4-clorobenzil)-2-(piridin-2-il)-9-(tetraidrofuran-3-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona
507		1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

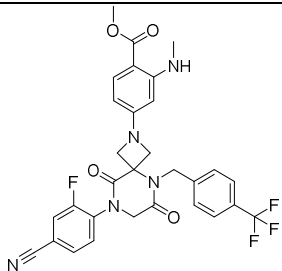
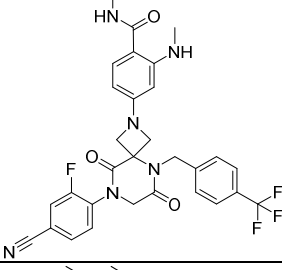
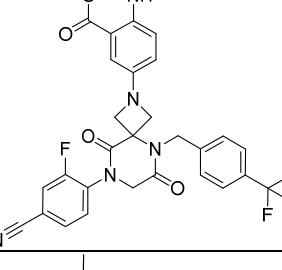
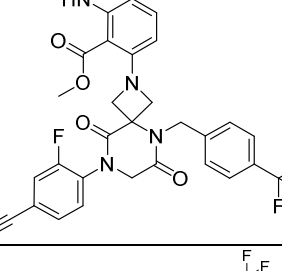
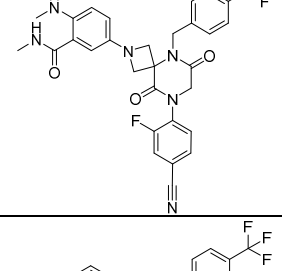
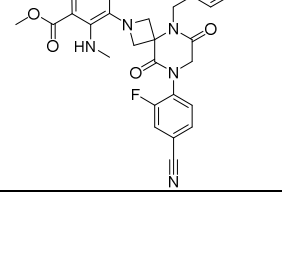
Nº	Estrutura	Nome
508		3-fluoro-4-(3-isopropil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila
509		(R)-3-fluoro-4-(3-isopropil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila
510		4-(3-ciclobutil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrila
511		(R)-4-(3-ciclobutil-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrila
512		4-(3-(terc-butoximetil)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrila
513		(R)-4-(3-(terc-butoximetil)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrila
514		3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila

Nº	Estrutura	Nome
515		(R)-3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzonitrila
516		2-acetil-8-(4-metilcicloexil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
517		2-acetil-8-((1s,4s)-4-metilcicloexil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
518		8-(3-cianociclopentil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
519		8-((1R,3R)-3-cianociclopentil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
520		4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)cicloexano-1-carbonitrila
521		(1s,4s)-4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)cicloexano-1-carbonitrila

Nº	Estrutura	Nome
522		9-imino-8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-ona
523		(R)-9-imino-8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-ona
524		4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
525		(R)-4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila
526		2-acetil-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
527		(R)-2-acetil-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
528		2-acetil-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
529		6-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-5-metilnicotinonitrila
530		6-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-5-fluoronicotinonitrila
531		3-fluoro-4-(2-(2-(metilamino)benzoi)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
532		2-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)benzoato de metila
533		3-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)benzoato de metila
534		4-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)benzoato de metila

Nº	Estrutura	Nome
535		3-fluoro-4-(2-(2-(metilamino)fenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
536		3-fluoro-4-(2-(3-(metilamino)fenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
537		2-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-metilbenzamida
538		3-fluoro-4-(2-(4-(metilamino)fenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila
539		3-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-metilbenzamida
540		4-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-metilbenzamida

Nº	Estrutura	Nome
541		4-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-2-(metilamino)benzoato de metila
542		4-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-metil-2-(metilamino)benzamida
543		5-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-2-(metilamino)benzoato de metila
544		2-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-6-(metilamino)benzoato de metila
545		5-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-metil-2-(metilamino)benzamida
546		3-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-2-(metilamino)benzoato de metila

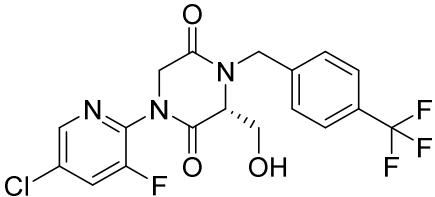
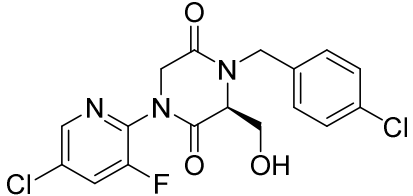
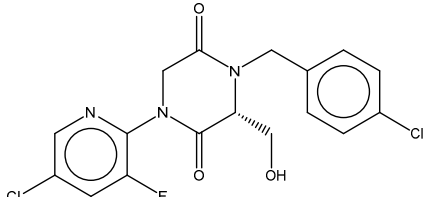
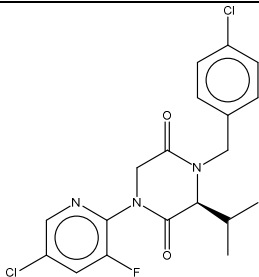
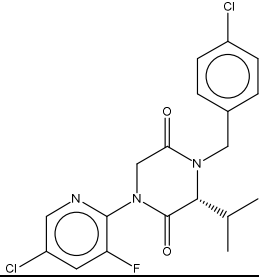
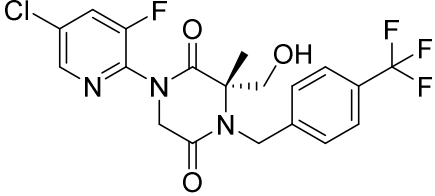
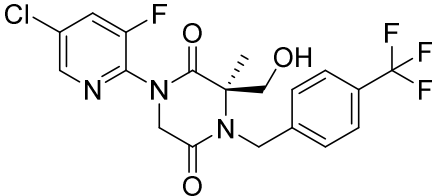
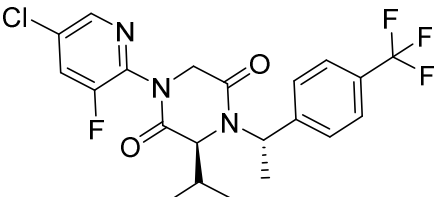
Nº	Estrutura	Nome
547		3-(8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-metil-2-(metilamino)benzamida
548		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
549		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,3-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
550		7-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-5,8-diona
551		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
552		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
553		9-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2-oxa-6,9-diazaspiro[4.5]decano-7,10-diona

Nº	Estrutura	Nome
554		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
555		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-ciclobutil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
556		(S)-2-acetil-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
557		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
558		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
559		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-N-ciclopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
560		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-N-etil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

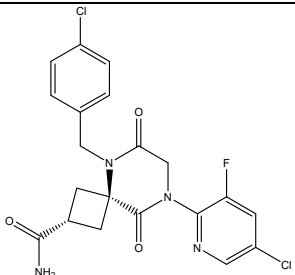
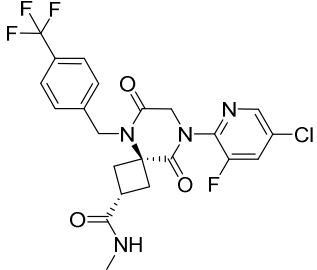
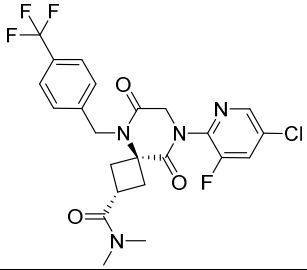
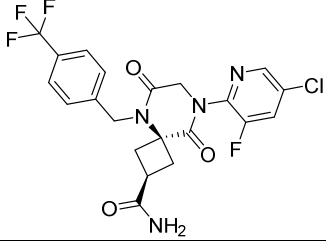
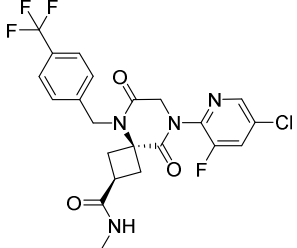
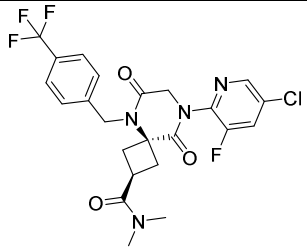
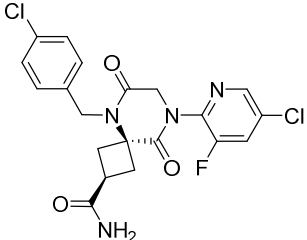
Nº	Estrutura	Nome
561		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-N-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
562		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-6,9-dioxo-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
563		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-N-metil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
564		(S)-2-acetil-5-(1-(4-clorofenil)etil)-8-(5-(difluorometil)-3-fluoropiridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
565		(S)-2-acetil-5-(1-(4-clorofenil)etil)-8-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
566		(S)-8-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(2,2-difluoroetil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
567		(S)-8-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metila

Nº	Estrutura	Nome
568		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carbaldeído
569		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)etil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 2,2-difluoroetila
570		(S)-2-acetil-8-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
571		(S)-2-acetil-8-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
572		9-acetil-4-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecano-2,5-diona
573		1-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
574		8-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-fluoro-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
575		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
576		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3,3-dimetilpiperazina-2,5-diona
577		7-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-5,8-diona
578		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((S)-1-hidroxietil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
579		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((R)-1-hidroxietil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
580		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((S)-1-hidroxietil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
581		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((R)-1-hidroxietil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
582		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
583		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
584		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(hidroximetil)piperazina-2,5-diona
585		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(hidroximetil)piperazina-2,5-diona
586		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-isopropilpiperazina-2,5-diona
587		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-isopropilpiperazina-2,5-diona
588		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
589		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
590		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-isopropil-4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina-2,5-diona

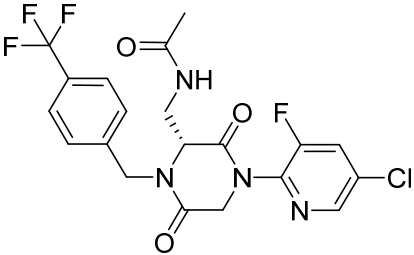
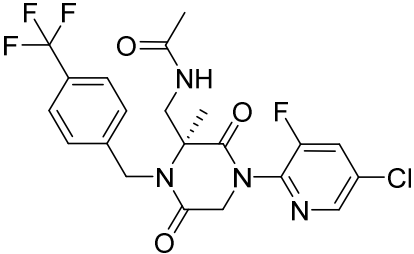
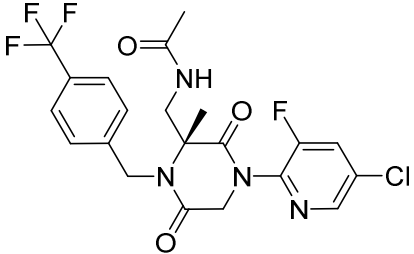
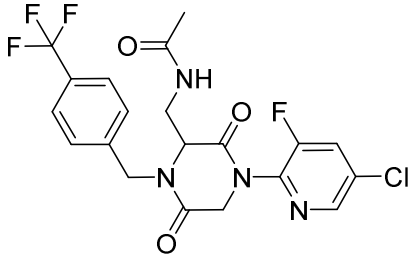
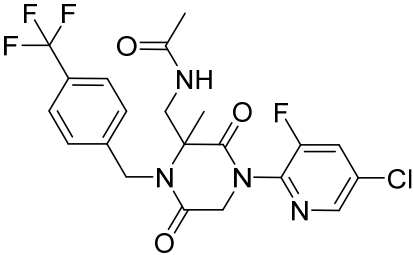
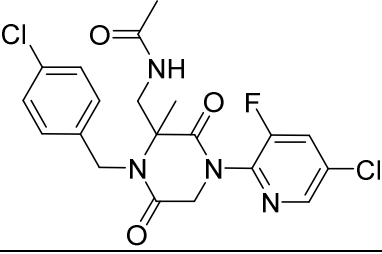
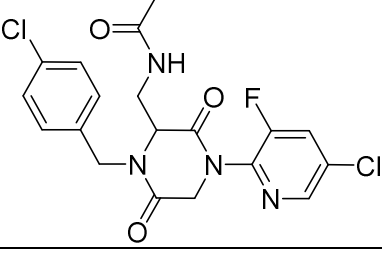
Nº	Estrutura	Nome
591		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-isopropil-4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina-2,5-diona
592		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
593		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-(2,2-difluoroetil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
594		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etila
595		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etila
596		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etila
597		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etila

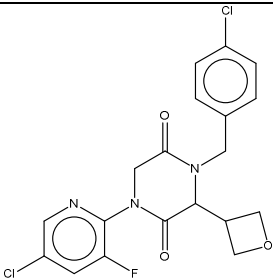
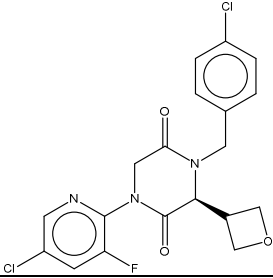
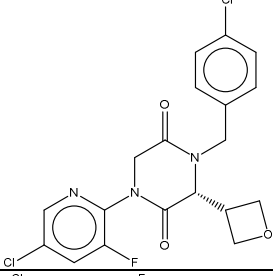
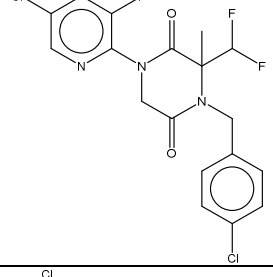
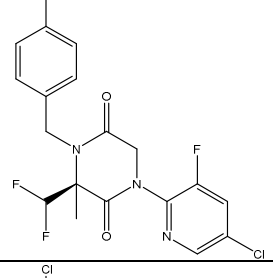
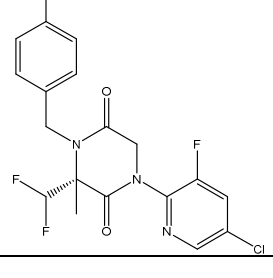
Nº	Estrutura	Nome
598		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
599		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
600		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
601		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
602		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
603		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
604		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
605		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-N-metil-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
606		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
607		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-N-metil-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
608		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
609		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
610		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(2-(metiltio)etil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
611		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

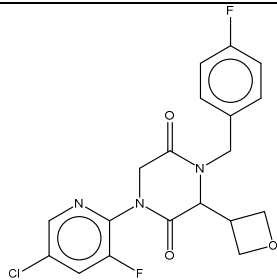
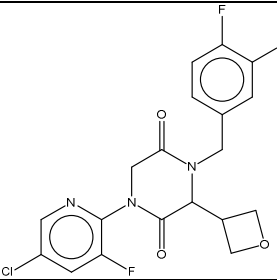
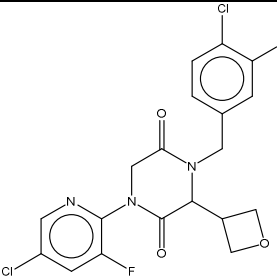
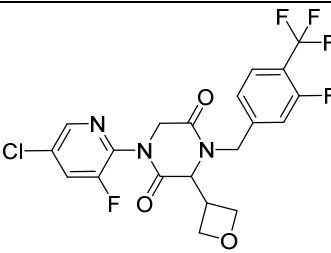
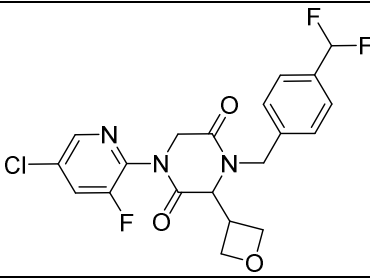
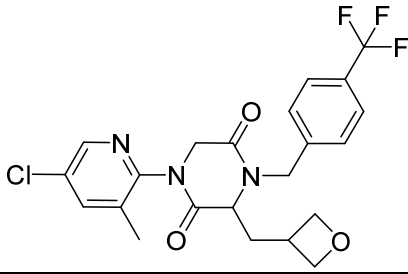
Nº	Estrutura	Nome
612		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
613		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
614		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
615		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de metila
616		(R)-7-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(1-(4-clorofenil)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-5,8-diona
617		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
618		(2r,4r)-8-(5-cloropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
619		(R)-2-acetil-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
620		(S)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carbaldeído
621		(3S,6S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
622		(3R,6R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
623		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-metiloxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
624		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(3-metiloxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
625		(S)-N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)metil)acetamida

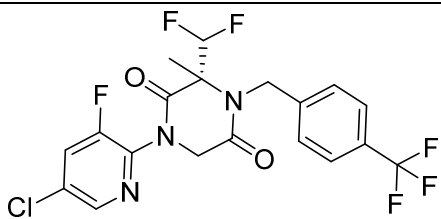
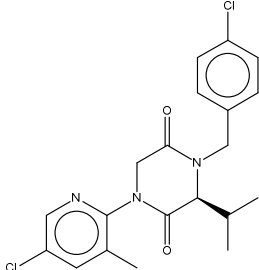
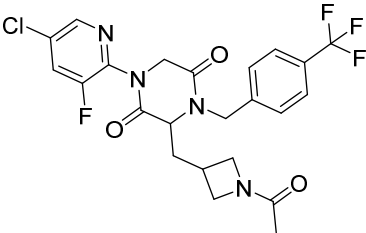
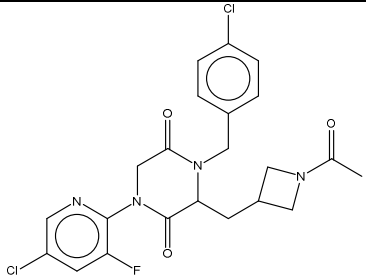
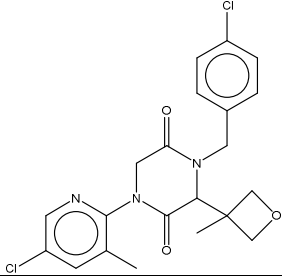
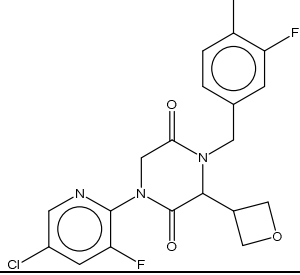
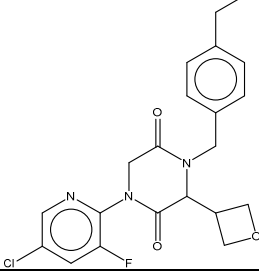
Nº	Estrutura	Nome
626		(R)-N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)metil)acetamida
627		(S)-N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)metil)acetamida
628		(R)-N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)metil)acetamida
629		N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)metil)acetamida
630		N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)metil)acetamida
631		N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-clorobenzil)-2-metil-3,6-dioxopiperazin-2-il)metil)acetamida
632		N-((4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-clorobenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)metil)acetamida

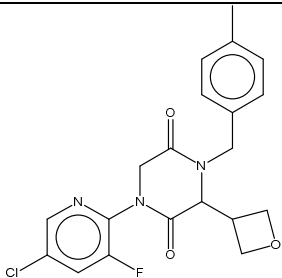
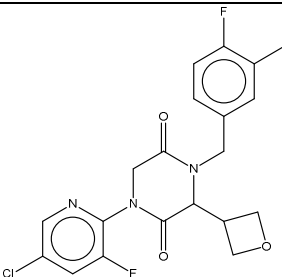
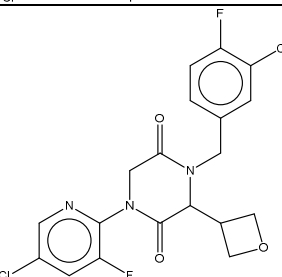
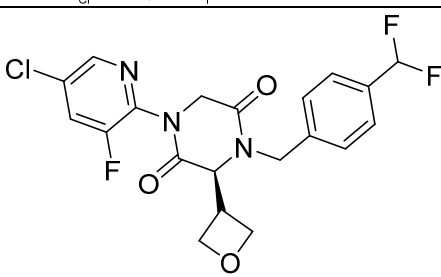
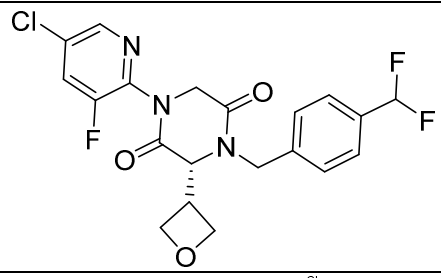
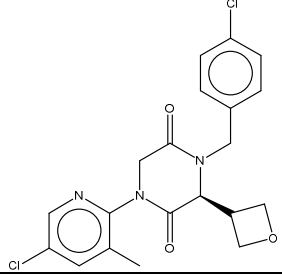
Nº	Estrutura	Nome
633		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
634		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
635		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
636		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(difluorometil)-3-metilpiperazina-2,5-diona
637		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(difluorometil)-3-metilpiperazina-2,5-diona
638		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(difluorometil)-3-metilpiperazina-2,5-diona

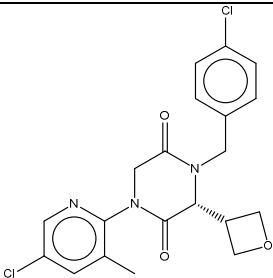
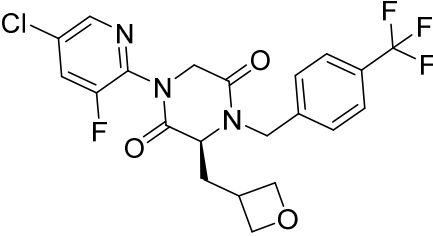
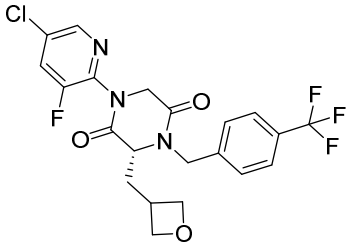
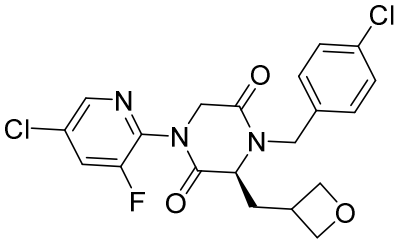
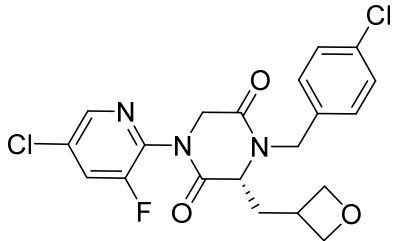
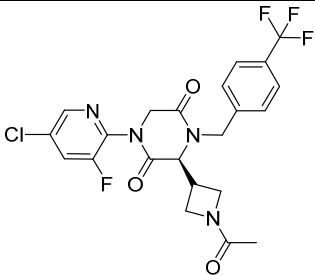
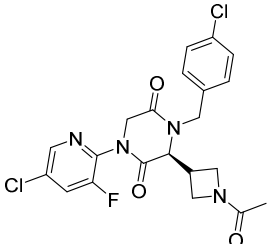
Nº	Estrutura	Nome
639		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
640		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-ilmetil)piperazina-2,5-diona
641		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)-N-metilazetidina-1-carboxamida
642		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-clorobenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-metilazetidina-1-carboxamida
643		3-(1-acetilazetidina-3-il)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
644		3-(1-acetilazetidina-3-il)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)piperazina-2,5-diona
645		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

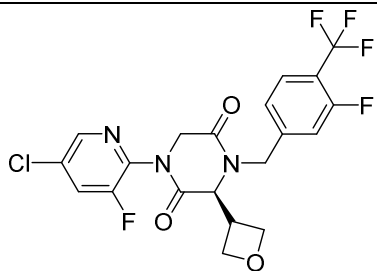
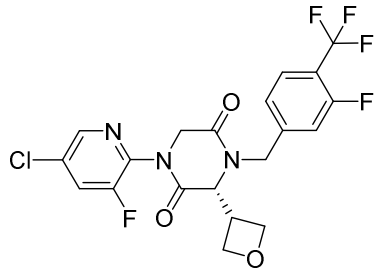
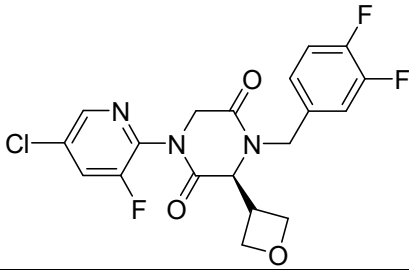
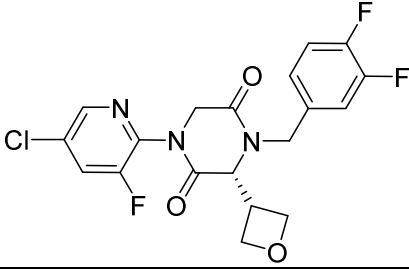
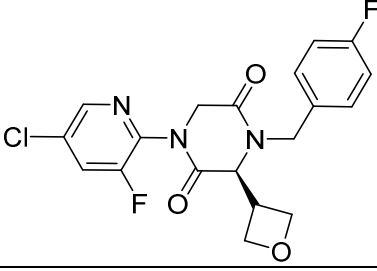
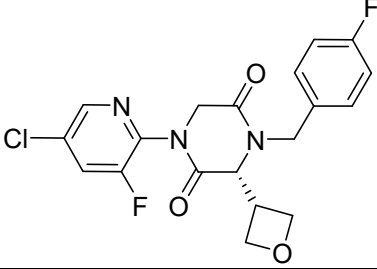
Nº	Estrutura	Nome
646		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
647		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3,4-difluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
648		4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
649		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
650		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
651		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

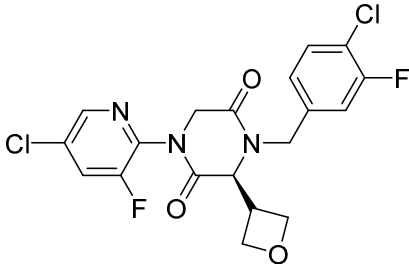
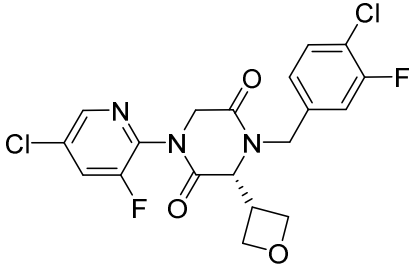
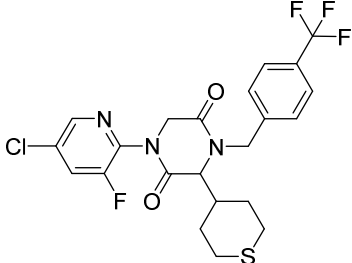
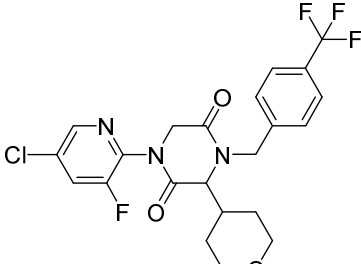
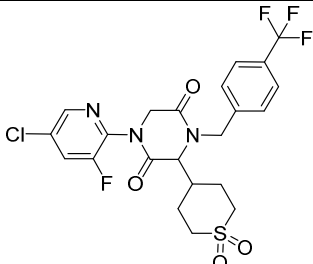
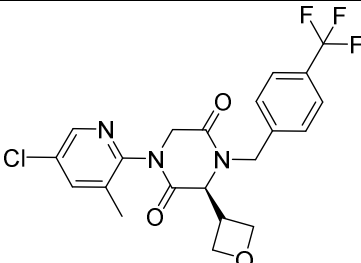
Nº	Estrutura	Nome
652		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-3-(3-metiloxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
653		3-(1-acetilazetidin-3-il)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
654		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
655		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-ilmetil)piperazina-2,5-diona
656		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)propanamida
657		1-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(difluorometil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
658		(S)-1-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(difluorometil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

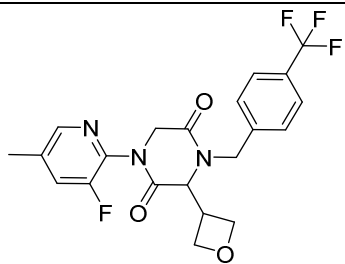
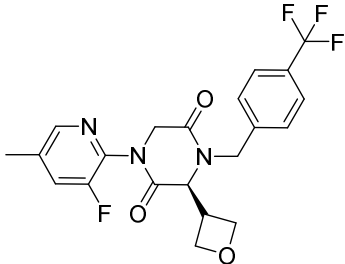
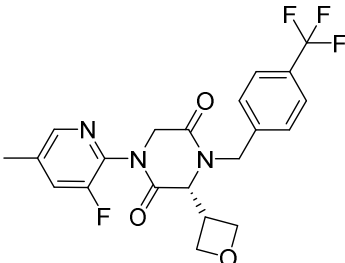
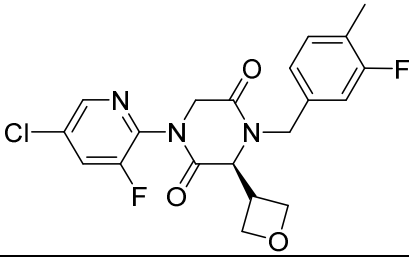
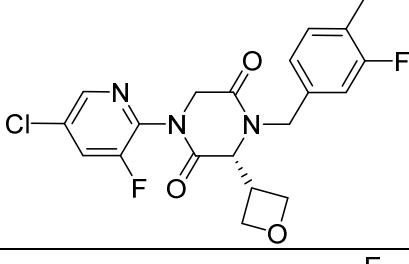
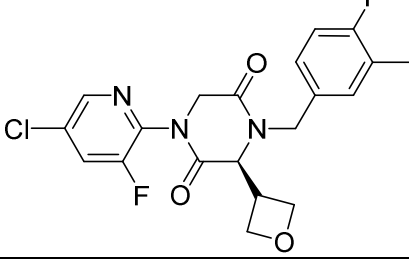
Nº	Estrutura	Nome
659		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(difluorometil)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
660		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-isopropilpiperazina-2,5-diona
661		3-((1-acetilazetidin-3-il)metil)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
662		3-((1-acetilazetidin-3-il)metil)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)piperazina-2,5-diona
663		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(3-metiloxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
664		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
665		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-etilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

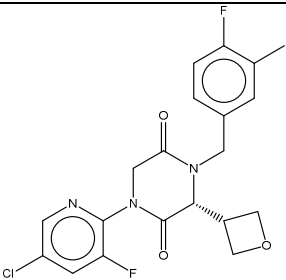
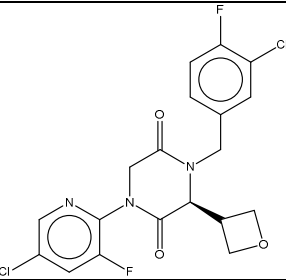
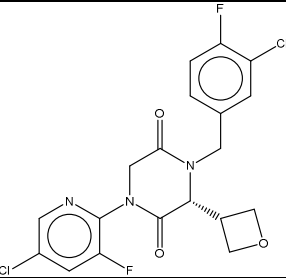
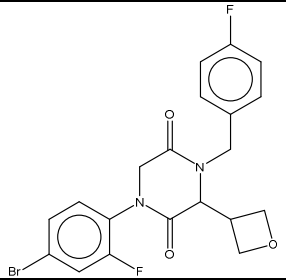
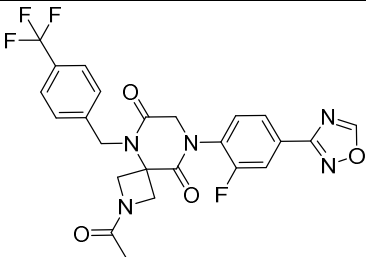
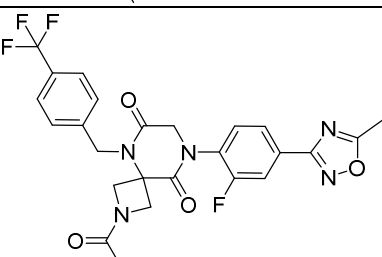
Nº	Estrutura	Nome
666		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
667		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluoro-3-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
668		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
669		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
670		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
671		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

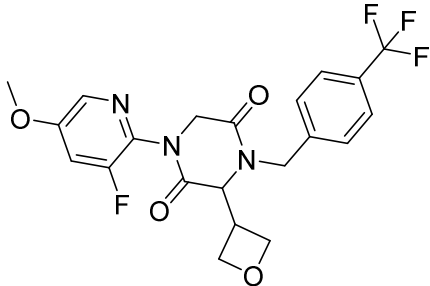
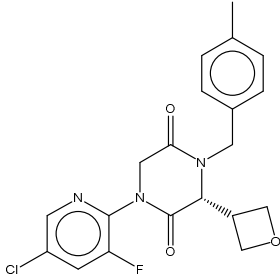
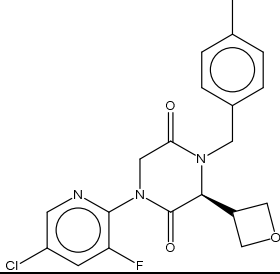
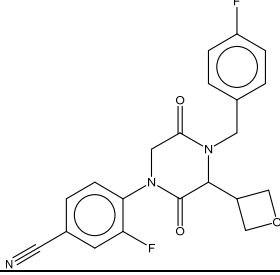
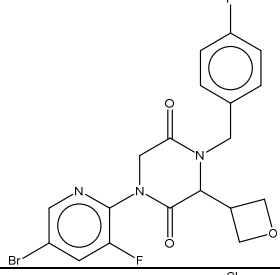
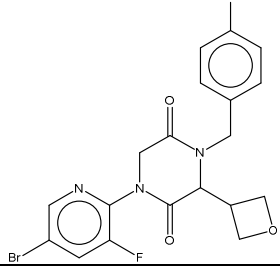
Nº	Estrutura	Nome
672		(R)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
673		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
674		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
675		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-ilmetil)piperazina-2,5-diona
676		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-ilmetil)piperazina-2,5-diona
677		(S)-3-(1-acetilazetidin-3-il)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
678		(S)-3-(1-acetilazetidin-3-il)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)piperazina-2,5-diona

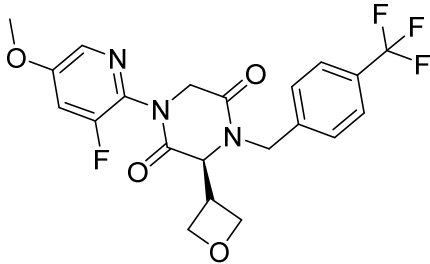
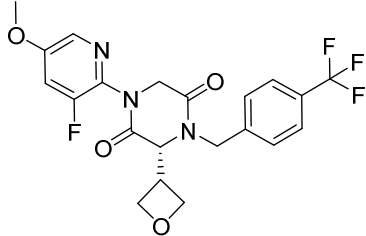
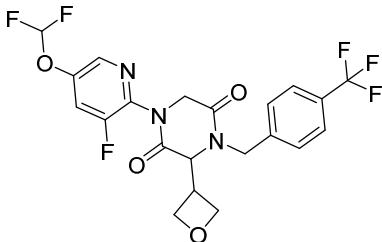
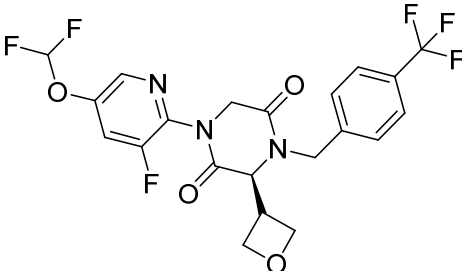
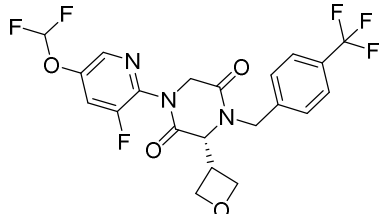
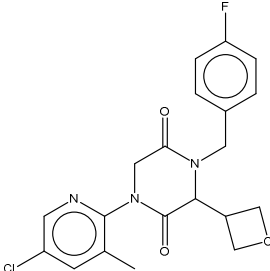
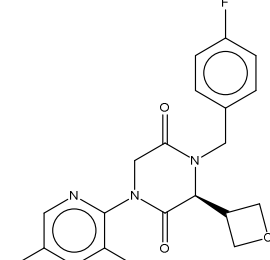
Nº	Estrutura	Nome
679		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
680		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
681		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3,4-difluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
682		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3,4-difluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
683		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
684		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

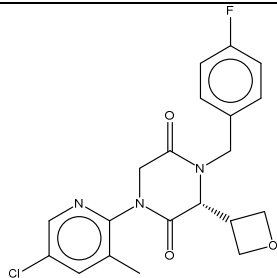
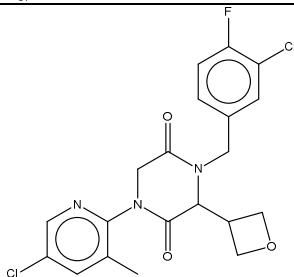
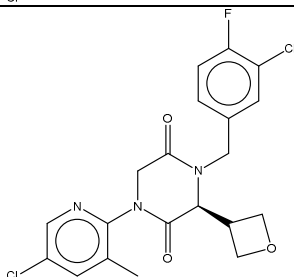
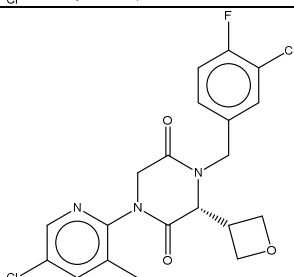
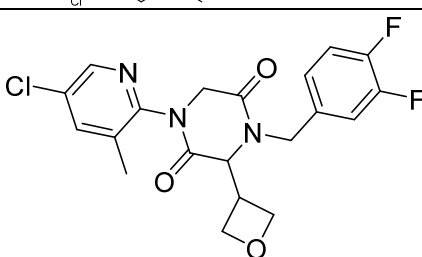
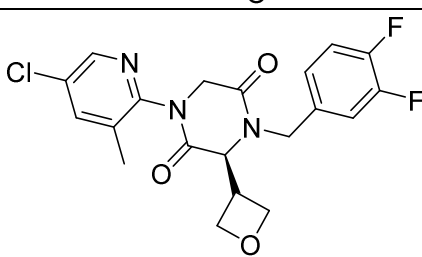
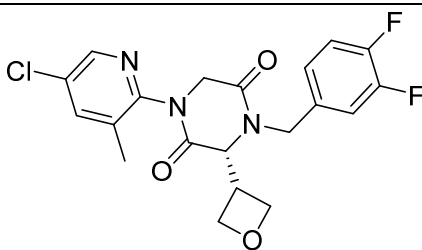
Nº	Estrutura	Nome
685		(S)-4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
686		(R)-4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
687		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
688		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
689		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
690		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
691		1-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
692		(S)-1-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
693		(R)-1-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
694		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
695		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
696		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluoro-3-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
697		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluoro-3-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
698		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
699		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
700		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
701		2-acetil-8-(2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
702		2-acetil-8-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
703		1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
704		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
705		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
706		3-fluoro-4-(4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)-2,5-dioxopiperazin-1-il)benzonitrila
707		1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
708		1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
709		(S)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
710		(R)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
711		1-(5-(difluorometóxi)-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
712		(S)-1-(5-(difluorometóxi)-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
713		(R)-1-(5-(difluorometóxi)-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
714		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
715		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
716		(R)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
717		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
718		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
719		(R)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
720		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3,4-difluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
721		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3,4-difluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
722		(R)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3,4-difluorobenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
723		4-(4-clorobenzil)-1-(3-fluoro-5-vinilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
724		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
725		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
726		(R)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
727		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-fluoro-3-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
728		(R)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-fluoro-3-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
729		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-fluoro-3-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
730		4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
731		(S)-4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
732		(R)-4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
733		1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
734		(S)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
735		(R)-1-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

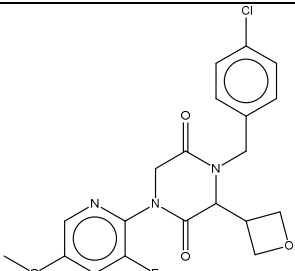
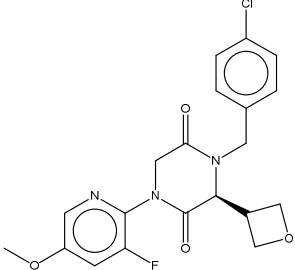
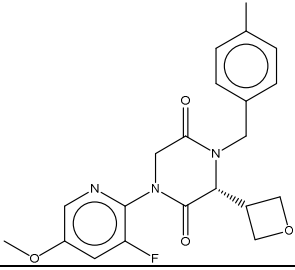
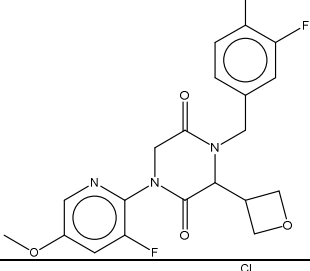
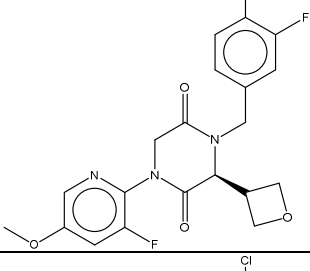
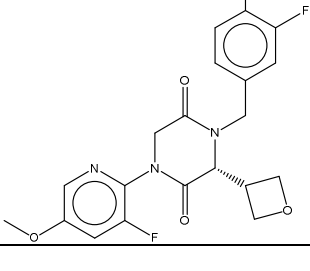
Nº	Estrutura	Nome
736		5-fluoro-6-(3-(oxetan-3-yl)-2,5-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)nicotinonitrila
737		1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
738		1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
739		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
740		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
741		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
742		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
743		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
744		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
745		(S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
746		(R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
747		1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
748		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
749		(R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
750		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-ciclopropil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
751		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-ciclopropil-4-(4-fluorobenzil)piperazina-2,5-diona
752		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-(difluorometil)benzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
753		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-(difluorometil)benzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
754		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
755		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
756		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
757		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-metilbenzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
758		1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
759		(S)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
760		(R)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-4-(4-metilbenzil)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
761		4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
762		(S)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
763		(R)-4-(3-fluoro-4-metilbenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
764		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
765		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
766		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-5-(4-metilbenzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
767		(2r,4r)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-5-(4-metilbenzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
768		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-(difluorometil)benzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
769		4-(4-clorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
770		(S)-4-(4-clorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
771		(R)-4-(4-clorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
772		4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
773		(S)-4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
774		(R)-4-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
775		4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
776		(S)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
777		(R)-4-(3-cloro-4-fluorobenzil)-1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)piperazina-2,5-diona
778		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila
779		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-(difluorometil)benzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila
780		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila

Nº	Estrutura	Nome
781		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-metilbenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metila
782		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de etila
783		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
784		1-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
785		2-acetil-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-fluorobenzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
786		(S)-1-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
787		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
788		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
789		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
790		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-(difluorometil)benzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
791		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-fluorobenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
792		3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-metilbenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
793		(S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
794		(R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
795		(S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
796		(R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
797		(2s,4s)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-fluorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
798		(2r,4r)-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-fluorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
799		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-fluorobenzil)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
800		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
801		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
802		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
803		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
804		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
805		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona

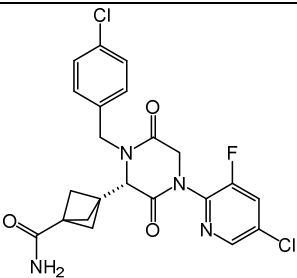
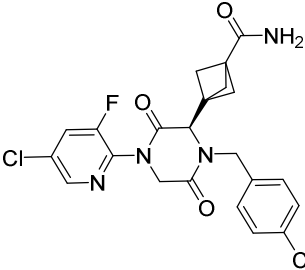
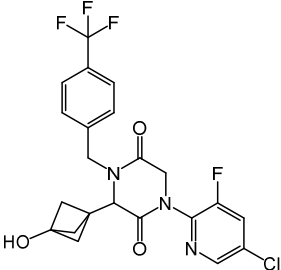
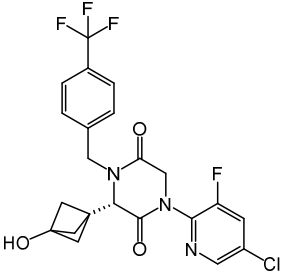
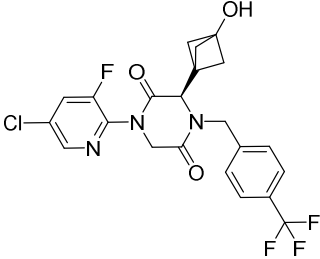
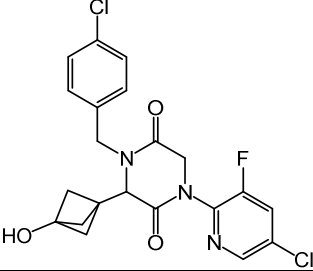
Nº	Estrutura	Nome
806		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
807		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
808		(2s,4s)-8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
809		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona
810		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona
811		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona

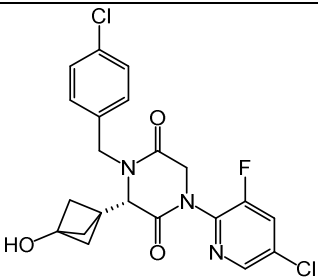
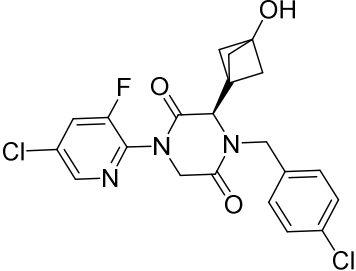
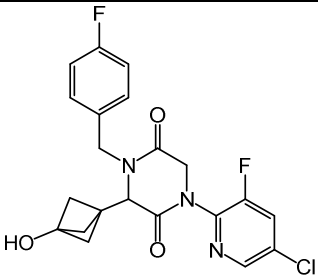
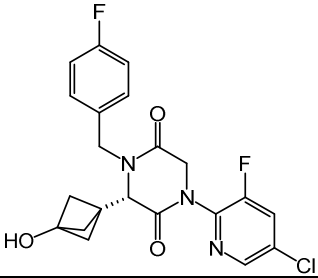
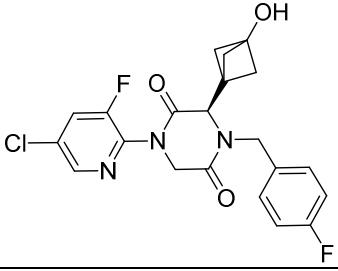
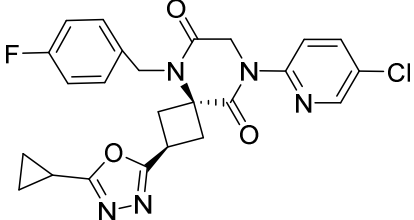
Nº	Estrutura	Nome
812		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona
813		10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-(trifluorometil)benzil)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
814		10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-(difluorometil)benzil)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
815		10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-Fluorobenzil)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
816		10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-metilbenzil)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
817		(S)-3-(4-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
818		(R)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
819		(S)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-fluorobenzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
820		(R)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-fluorobenzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
821		(S)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(difluorometil)benzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
822		(R)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dioxo-1-(4-(difluorometil)benzil)piperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
823		(S)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-metilbenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
824		(R)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-metilbenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
825		2-acetil-10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-(trifluorometil)benzil)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
826		2-acetil-10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-(difluorometil)benzil)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
827		2-acetil-10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorobenzil)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
828		10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorobenzil)-8,11-dioxo-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-2-carbaldeído
829		2-acetil-10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-metilbenzil)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona

Nº	Estrutura	Nome
830		10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-metilbenzil)-8,11-dioxo-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-2-carbaldeído
831		2-acetil-10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-clorobenzil)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-8,11-diona
832		10-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-clorobenzil)-8,11-dioxo-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecano-2-carbaldeído
833		(2s,4s)-8-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
834		(2r,4r)-8-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
835		3-(4-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-clorobenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
836		(S)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-clorobenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
837		(R)-3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-(4-clorobenzil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida
838		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
839		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
840		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
841		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
842		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
843		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
844		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
845		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
846		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-fluorobenzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
847		(2s,4s)-8-(5-cloropiridin-2-il)-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
848		(2r,4r)-8-(5-cloropiridin-2-il)-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
849		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
850		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
851		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(difluorometil)benzil)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piperazina-2,5-diona
852		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona
853		(S)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
854		(R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona
855		(2s,4s)-8-(5-cloropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
856		(2r,4r)-8-(5-cloropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
857		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
858		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(1-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
859		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etila
860		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etila

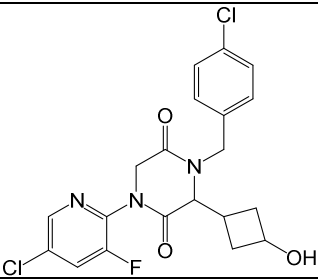
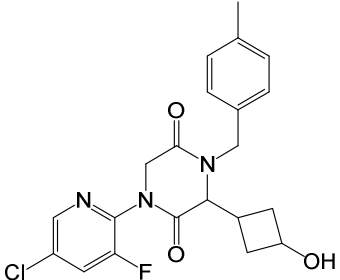
Nº	Estrutura	Nome
861		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(oxetan-3-il)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
862		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(hidroximetil)piperazina-2,5-diona
863		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-isopropilpiperazina-2,5-diona
864		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-isopropil-4-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina-2,5-diona
865		(6S)-1-(5-chloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
866		1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-fluorobenzil)-3-(3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
867		8-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-fluorobenzil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona

Nº	Estrutura	Nome
868		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxi-5-(4-metilbenzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
869		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenxil)-2-hidroxi-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
870		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
871		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
872		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenxil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
873		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenxil)-N-metil-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
874		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-N,N-dimetil-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
875		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-(difluorometil)benzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
876		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
877		8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
878		8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida
879		8-(5-cloropiridin-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida

Nº	Estrutura	Nome
880		8-(5-cloropiridin-2-il)-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
881		8-(5-cloropiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,8-diazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
882		8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-2-(piridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
883		8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-(piridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
884		8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
885		8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona
886		6-(8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-(4-clorobenzil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila

Nº	Estrutura	Nome
887		6-(8-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-(4-fluorobenzil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila
888		(6R)-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
889		1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-metoxiciclobutil)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazina-2,5-diona
890		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(4-fluorobenzil)-3-(3-metoxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
891		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(4-(difluorometil)benzil)-3-(3-metoxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
892		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-(4-fluorobenzil)-3-(3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona

Nº	Estrutura	Nome
893		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-(4-clorobenzil)-3-(3-hidroxiciclobutil)piperazina-2,5-diona
894		1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-hidroxiciclobutil)-4-(4-metilbenzil)piperazina-2,5-diona

[00179] Em algumas variações, qualquer um dos compostos descritos no presente documento, como um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou qualquer variação do mesmo, ou um composto da Tabela 1 pode ser deuterado (por exemplo, um átomo de hidrogênio é substituído por um átomo de deutério). Em algumas dessas variações, o composto é deuterado em um único sítio. Em outras variações, o composto é deuterado em múltiplos sítios. Os compostos deuterados podem ser preparados a partir de materiais de partida deuterados de maneira similar à preparação dos compostos não deuterados correspondentes. Átomos de hidrogênio também podem ser substituídos por átomos de deutério usando outro método conhecido na técnica.

[00180] Qualquer fórmula fornecida no presente documento, como Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), pretende representar compostos que têm estruturas representadas pela fórmula estrutural bem como certas variações ou formas. Em particular, os compostos de qualquer fórmula fornecida no presente documento podem ter centros assimétricos e, portanto, existem em diferentes formas enantioméricas ou diastereoméricas. Todos os isômeros ópticos e estereoisômeros dos compostos da fórmula geral e misturas dos mesmos em

qualquer razão, são considerados dentro do escopo da fórmula. Dessa forma, qualquer fórmula apresentada no presente documento pretende representar um racemato, uma ou mais formas enantioméricas, uma ou mais formas diastereoméricas, uma ou mais formas atropisoméricas e misturas das mesmas em qualquer razão. Quando um composto da Tabela 1 é representado com uma configuração estereoquímica específica, também é fornecida no presente documento qualquer configuração estereoquímica alternativa do composto, bem como uma mistura de estereoisômeros do composto em qualquer razão. Por exemplo, quando um composto da Tabela 1 tem um estereocentro que está em uma configuração estereoquímica “S”, também é fornecido no presente documento o enantiômero do composto em que esse estereocentro está em uma configuração estereoquímica “R”. De modo semelhante, quando um composto da Tabela 1 tem um estereocentro que está em uma configuração “R”, também é fornecido no presente documento o enantiômero do composto em uma configuração estereoquímica “S”. Também são fornecidas misturas do composto tanto com a configuração estereoquímica “S” como “R”. Adicionalmente, se um composto da Tabela 1 tiver dois ou mais estereocentros, também é fornecido qualquer enantiômero ou diastereômero do composto. Por exemplo, se um composto da Tabela 1 contiver um primeiro estereocentro e um segundo estereocentro com configurações estereoquímicas “R” e “R”, respectivamente, também são fornecidos estereoisômeros do composto que têm primeiro e segundo estereocentros com configurações estereoquímicas “S” e “S”, respectivamente, configurações estereoquímicas “S” e “R”, respectivamente, e configurações estereoquímicas “R” e “S”, respectivamente. Se um composto da Tabela 1 contiver um primeiro estereocentro e um segundo estereocentro com configurações estereoquímicas “S” e “S”, respectivamente, também são fornecidos estereoisômeros do composto que têm primeiro e segundo estereocentros com configurações estereoquímicas “R” e “R”,

respectivamente, configurações estereoquímicas “S” e “R”, respectivamente, e configurações estereoquímicas “R” e “S”, respectivamente. Se um composto da Tabela 1 contiver um primeiro estereocentro e um segundo estereocentro com configurações estereoquímicas “S” e “R”, respectivamente, também são fornecidos estereoisômeros do composto que têm primeiro e segundo estereocentros com configurações estereoquímicas “R” e “S”, respectivamente, configurações estereoquímicas “R” e “R”, respectivamente, e configurações estereoquímicas “S” e “S”, respectivamente. De modo similar, se um composto da Tabela 1 contiver um primeiro estereocentro e um segundo estereocentro com configurações estereoquímicas “R” e “S”, respectivamente, também são fornecidos estereoisômeros do composto que têm primeiro e segundo estereocentros com configurações estereoquímicas “S” e “R”, respectivamente, configurações estereoquímicas “R” e “R”, respectivamente, e configurações estereoquímicas “S” e “S”, respectivamente. Além disso, certas estruturas podem se apresentar como isômeros geométricos (ou seja, isômeros *cis* e *trans*), como tautômeros, ou como atropisômeros. Adicionalmente, qualquer fórmula fornecida no presente documento pretende se referir também a qualquer um de hidratos, solvatos e formas amorfas e polimórficas de tais compostos, e misturas dos mesmos, mesmo que tais formas não sejam explicitamente mencionadas. Em algumas modalidades, o solvente é água e os solvatos são hidratos.

[00181] Exemplos representativos de compostos detalhados no presente documento, incluindo intermediários e compostos finais, são mostrados nas tabelas e em outro lugar no presente documento. É entendido que em um aspecto, qualquer um dos compostos pode ser usado nos métodos detalhados no presente documento, incluindo, quando aplicável, compostos intermediários que podem ser isolados e administrados a um indivíduo ou sujeito.

[00182] Os compostos mostrados no presente documento podem estar

presentes como sais mesmo que os sais não sejam mostrados, e é entendido que as composições fornecidas no presente documento abrangem todos os sais e solvatos dos compostos mostrados no presente documento, bem como a forma sem sal e sem solvato do composto, como é bem entendido pelo versado na técnica. Em algumas modalidades, os sais dos compostos fornecidos no presente documento são sais farmacêuticamente aceitáveis.

[00183] Em uma variação, os compostos no presente documento são compostos sintéticos preparados para administração a um indivíduo ou sujeito. Em outra variação, as composições são fornecidas contendo um composto em forma substancialmente pura. Em outra variação, são fornecidas composições farmacêuticas que compreendem um composto detalhado no presente documento e um carreador farmacêuticamente aceitável. Em outra variação, são fornecidos métodos de administração de um composto. As formas purificadas, composições farmacêuticas e métodos de administração dos compostos são adequadas para qualquer composto ou forma do mesmo detalhado no presente documento.

[00184] Qualquer variação ou modalidade de G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 e R^5 fornecida no presente documento pode ser combinada com qualquer outra variação ou modalidade de G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 e R^5 , como se cada combinação tivesse sido individual e especificamente descrita.

[00185] Qualquer variação ou modalidade de G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , m , n , p , q , X e Q fornecida no presente documento pode ser combinada com qualquer outra variação ou modalidade de G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , m , n , p , q , X e Q , como se cada combinação tivesse sido individual e especificamente descrita.

[00186] Como usado no presente documento, quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em uma fórmula química, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em qualquer outra ocorrência.

[00187] A Fórmula (I) inclui todas as subfórmulas da mesma. Por

exemplo, a Fórmula (I) inclui os compostos da Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2).

[00188] Certos nomes de composto fornecidos no presente documento, inclusive na Tabela 1, são fornecidos por ChemBioDraw Professional 15.0.0.106. O versado na técnica deve compreender que os compostos podem ser nomeados ou identificados usando vários sistemas de nomenclatura e símbolos comumente reconhecidos. A título de exemplo, os compostos podem ser nomeados ou identificados com nomes comuns, nomes sistemáticos ou não sistemáticos. Os sistemas de nomenclatura e símbolos que são comumente reconhecidos na técnica de química incluem, por exemplo, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra e International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).

COMPOSIÇÕES

[00189] Também são fornecidas composições, como composições farmacêuticas, que incluem um composto divulgado e/ou descrito no presente documento e um ou mais agentes medicinais agentes medicinais adicionais, agentes farmacêuticos, adjuvantes, carreadores, excipientes e similares. Os agentes medicinais e farmacêuticos adequados incluem aqueles descritos no presente documento. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui um excipiente ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento. Exemplos de excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem, porém sem limitação, manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, croscarmellose de sódio, glicose, gelatina, sacarose e carbonato de magnésio. Em algumas modalidades, são fornecidas composições, como composições farmacêuticas que contêm um ou mais compostos descritos no presente documento, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

[00190] Em algumas modalidades, é fornecida uma composição farmacêuticamente aceitável que compreende um composto da Fórmula (I),

(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em alguns aspectos, uma composição pode conter um intermediário sintético que pode ser usado na preparação de um composto descrito no presente documento. As composições descritas no presente documento podem conter quaisquer outros agentes ativos ou inativos adequados.

[00191] Qualquer uma das composições descritas no presente documento pode ser estéril ou conter componentes que são estéreis. A esterilização pode ser realizada por métodos conhecidos na técnica. Qualquer uma das composições descritas no presente documento pode conter um ou mais compostos ou conjugados que são substancialmente puros.

[00192] Também são fornecidas composições farmacêuticas embaladas que compreendem uma composição farmacêutica, conforme descrito no presente documento, e instruções de uso da composição para tratar um paciente que sofre de uma doença ou afecção descrita no presente documento.

MÉTODOS DE USO

[00193] Os compostos e composições farmacêuticas no presente documento podem ser usados para tratar ou prevenir uma doença ou afecção em um indivíduo ou sujeito.

[00194] Quando usados de forma profilática, os compostos divulgados e/ou descritos no presente documento podem impedir o desenvolvimento de uma doença ou distúrbio ou diminuir a extensão de uma doença ou distúrbio que pode se desenvolver em um indivíduo ou sujeito em risco de desenvolver a doença ou distúrbio.

[00195] Sem se ater à teoria, acredita-se que os compostos e composições farmacêuticas divulgados no presente documento atuam inibindo a miosina. Essa inibição diminui potencialmente o número de cabeças de miosina independentes que interagem com os filamentos de actina,

reduzindo a quantidade de contração. A redução da contração de músculo cardíaco pode ser importante para o tratamento de doenças cardíacas, em que a contração excessiva é um problema. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento ou prevenção de doença cardíaca em um indivíduo ou sujeito, que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento ou prevenção de doença cardíaca em um sujeito com necessidade dos mesmos que compreendem a administração, ao sujeito, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de doença cardíaca em um sujeito com necessidade dos mesmos que compreendem a administração, ao sujeito, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de uma doença cardíaca estabelecida ou diagnosticada em um sujeito com necessidade dos mesmos que compreendem a administração, ao sujeito, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de prevenção de doença cardíaca em um sujeito com necessidade dos mesmos que compreendem a administração, ao sujeito, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento.

[00196] Também é fornecido no presente documento o uso de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento

para o tratamento de uma doença cardíaca em um sujeito. Em alguns aspectos, é fornecido um composto ou composição, conforme descrito no presente documento, para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento ou prevenção de doença cardíaca. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de doença cardíaca. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença cardíaca estabelecida ou diagnosticada. Em outras modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na prevenção de doença cardíaca. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou afecção associada à HCM. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic),

(Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou afecção associada ao espessamento secundário da parede do ventrículo esquerdo. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na atenuação de um sintoma associado à doença cardíaca. Em outras modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na redução do risco de um sintoma associado à doença cardíaca. Em outras modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou afecção associada à pequena cavidade do ventrículo esquerdo, obliteração da cavidade, contração hiperdinâmica do ventrículo esquerdo, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, hipertrofia cardíaca, pequeno volume sistólico, relaxamento comprometido do ventrículo esquerdo, alta pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica ou fibrose cardíaca. Em certas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou afecção associada à pequena cavidade do ventrículo esquerdo e obliteração da cavidade, contração hiperdinâmica do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica ou fibrose cardíaca. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela

1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de distrofias musculares. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença de armazenamento de glicogênio. Em outras modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso na modulação do sarcômero cardíaco, como inibição do sarcômero cardíaco. Em ainda outras modalidades, são fornecidos no presente documento compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso na potenciação de miosina cardíaca.

[00197] Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero. Em algumas modalidades, um sujeito é um camundongo, um rato, um cão, um gato, um porco, uma ovelha, um cavalo, uma vaca ou um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma doença cardíaca estabelecida ou diagnosticada. Em algumas modalidades, o sujeito tem cardiomiopatia hipertrófica estabelecida ou diagnosticada (HCM). Em algumas modalidades, o sujeito está em risco de desenvolver doença cardíaca. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma mutação que aumenta o risco de doença cardíaca. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma mutação que aumenta o risco de cardiomiopatia hipertrófica (HCM). Em algumas modalidades, a mutação é uma mutação sarcomérica. Em algumas modalidades, a mutação é uma mutação na cadeia pesada de miosina β (MHC- β), troponina de músculo cardíaco T (cTnT), cadeia alfa-1 de tropomiosina (TPM1), proteína C de ligação à miosina tipo cardíaca (MYBPC3), troponina cardíaca I (cTnI),

cadeia leve essencial de miosina (ELC), titina (TTN), isoforma ventricular/músculo cardíaco de cadeia leve 2 reguladora de miosina (MLC-2), alfa actina do músculo cardíaco, proteína LIM muscular (MLP), ou subunidade não catalítica gama 2 de proteína quinase ativada por AMP (PRKAG2). Em algumas modalidades, a mutação é uma mutação em MHC- β . Em algumas modalidades, o sujeito tem cardiomiopatia hipertrófica estabelecida ou diagnosticada sem uma etiologia genética confirmada.

[00198] Em algumas modalidades, o sujeito tem um alto risco de sintomas progressivos. Em algumas modalidades, o sujeito tem um alto risco de fibrilação atrial, taquiarritmias ventriculares, acidente vascular cerebral e/ou morte súbita. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma capacidade de exercício reduzida. Em algumas modalidades, a capacidade de exercício reduzida é em comparação com uma população controle de mesma idade. Em algumas modalidades, o sujeito é elegível para intervenção cirúrgica ou ablação percutânea para tratar a doença cardíaca.

[00199] Em algumas modalidades, a doença cardíaca é cardiomiopatia hipertrófica (HCM). Em algumas modalidades, a doença cardíaca é HCM obstrutiva. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é HCM não obstrutiva. Em algumas modalidades, a HCM está associada a uma mutação sarcomérica. Em algumas modalidades, a HCM está associada a uma mutação não sarcomérica. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é HCM obstrutiva ou não obstrutiva causada por mutações sarcoméricas e/ou não sarcoméricas. Em algumas modalidades, a mutação sarcomérica é uma mutação na cadeia pesada de miosina β (MHC- β), troponina de músculo cardíaco T (cTnT), cadeia alfa-1 de tropomiosina (TPM1), proteína C de ligação à miosina tipo cardíaca (MYBPC3), troponina cardíaca I (cTnI), cadeia leve essencial de miosina (ELC), titina (TTN), isoforma ventricular/músculo cardíaco de cadeia leve 2 reguladora de miosina (MLC-2), alfa actina do músculo cardíaco ou proteína LIM muscular (MLP). Em

algumas modalidades, a mutação sarcomérica é uma mutação em MHC- β . Em algumas modalidades, a mutação não sarcomérica é uma mutação na subunidade gama 2 não catalítica de proteína quinase ativada por AMP (PRKAG2).

[00200] Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos de tratamento de uma doença ou afecção associada à HCM, que compreendem a administração ao indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a doença ou afecção é doença de Fabry, doença de Danon, cardiomiopatias mitocondriais ou síndrome de Noonan.

[00201] Também é fornecido no presente documento o uso de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou afecção associada à HCM.

[00202] Em algumas modalidades, a doença cardíaca é insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF). Em algumas modalidades, a doença cardíaca é disfunção diastólica. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é cardiomiopatia. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é cardiomiopatia restritiva primária ou secundária. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é uma afecção ou sintomas causados por doença arterial coronariana. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é infarto do miocárdio ou angina de peito. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é obstrução do trato de saída ventricular esquerdo. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é doença cardíaca hipertensiva. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é doença cardíaca congênita. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é isquemia cardíaca e/ou doença cardíaca

coronariana. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é doença cardíaca diabética. Em outras modalidades, a doença cardíaca é insuficiência cardíaca congestiva. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é insuficiência cardíaca direita. Em outras modalidades, a doença cardíaca é síndrome cardiorrenal. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é cardiomiopatia infiltrativa. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é uma afecção que é ou está relacionada à senescência cardíaca ou disfunção diastólica devido ao envelhecimento. Em algumas modalidades, a doença cardíaca é uma afecção que é ou está relacionada à hipertrofia do ventrículo esquerdo e/ou remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo.

[00203] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de uma doença ou afecção associada ao espessamento da parede do ventrículo esquerdo em um indivíduo ou sujeito, que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade do mesmo, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a doença é hipertensão, doenças cardíacas valvulares (estenose aórtica, regurgitação da válvula mitral), síndromes metabólicas (diabetes, obesidade), doença renal em estágio terminal, escleroderma, apneia do sono, amiloidose, doença de Fabry, ataxia de Friedreich, doença de Danon, síndrome de Noonan e doença de Pompe.

[00204] Também é fornecido no presente documento o uso de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou afecção associada ao espessamento secundário da parede do ventrículo esquerdo.

[00205] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de

atenuação de um sintoma associado à doença cardíaca em um sujeito, que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o sintoma é um ou mais selecionados de elasticidade cardíaca baixa ou reduzida, relaxamento ventricular esquerdo diastólico baixo ou reduzido, pressão atrial esquerda anormal (por exemplo, pressão atrial esquerda anormalmente alta), fibrilação atrial paroxística ou permanente, aumento de pressões de átrio esquerdo e oclusão da artéria pulmonar, aumento das pressões diastólicas do ventrículo esquerdo, síncope, relaxamento ventricular durante a diástole, fibrose ventricular, hipertrofia ventricular esquerda, massa ventricular esquerda, aumento da espessura da parede ventricular esquerda, obstrução da cavidade média do ventrículo esquerdo, aumento do movimento anterior sistólico de válvula mitral, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, dor no peito, dispneia aos esforços, pré-síncope, capacidade anormal de exercícios e fadiga.

[00206] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de redução do risco de um sintoma associado à doença cardíaca em um sujeito, que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o sintoma é um ou mais selecionados de morte cardíaca súbita, elasticidade cardíaca baixa ou reduzida, relaxamento ventricular esquerdo diastólico baixo ou reduzido, pressão atrial esquerda anormal (por exemplo, pressão atrial esquerda anormalmente alta), fibrilação atrial paroxística ou permanente, aumento de pressões de átrio esquerdo e oclusão da artéria pulmonar, aumento das pressões diastólicas do ventrículo esquerdo, síncope, relaxamento ventricular

durante a diástole, fibrose ventricular, hipertrofia ventricular esquerda, massa ventricular esquerda, aumento da espessura da parede ventricular esquerda, obstrução da cavidade média do ventrículo esquerdo, aumento do movimento anterior sistólico de válvula mitral, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, dor no peito, dispneia aos esforços, pré-síncope, capacidade anormal de exercícios e fadiga.

[00207] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de uma doença ou afecção associada à pequena cavidade do ventrículo esquerdo, obliteração da cavidade, contração hiperdinâmica do ventrículo esquerdo, obstrução do fluxo sanguíneo para fora do ventrículo esquerdo, hipertrofia cardíaca, pequeno volume sistólico cardíaco, relaxamento comprometido do ventrículo esquerdo, alta pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica ou fibrose cardíaca em um indivíduo ou sujeito, que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade do mesmo, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) ou (Ik-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00208] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de uma doença ou afecção associada à pequena cavidade do ventrículo esquerdo, obliteração da cavidade, contração hiperdinâmica do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica ou fibrose cardíaca em um indivíduo ou sujeito, que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00209] Também é fornecido no presente documento o uso de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou afecção associada à pequena cavidade do ventrículo esquerdo e obliteração da cavidade, contração hiperdinâmica do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica ou fibrose cardíaca.

[00210] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de distrofias musculares em um indivíduo ou sujeito (por exemplo, distrofia muscular de Duchenne), que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Também é fornecido no presente documento o uso de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de distrofias musculares (por exemplo, distrofia muscular de Duchenne).

[00211] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de uma doença de armazenamento de glicogênio em um indivíduo ou sujeito, que compreendem a administração, ao indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Também é fornecido no presente documento o uso de um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença de armazenamento de glicogênio.

[00212] Também são fornecidos métodos de modulação do sarcômero cardíaco em um indivíduo ou sujeito, tal método compreende a administração,

a um indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de inibição do sarcômero cardíaco, que compreendem colocar o sarcômero cardíaco em contato com pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento, como um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. É adicionalmente fornecido no presente documento o uso de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento, como um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para a inibição do sarcômero cardíaco de um indivíduo ou sujeito.

[00213] Também são fornecidos métodos de potenciação de miosina cardíaca em um indivíduo ou sujeito, tal método compreende a administração, a um indivíduo ou sujeito com necessidade dos mesmos, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento, como um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. É adicionalmente fornecido no presente documento o uso de pelo menos uma entidade química, conforme descrito no presente documento, como um composto da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) ou (In-2), ou um composto da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para potenciação de miosina cardíaca em um indivíduo ou sujeito.

[00214] Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento métodos que compreendem adicionalmente monitorar a eficácia do tratamento. Exemplos de indicadores incluem, porém sem limitação, aprimoramento em um ou mais dos seguintes: Classificação Funcional da New York Heart Association (NYHA), capacidade de exercício, elasticidade cardíaca, relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo, pressão atrial esquerda, fibrilação atrial paroxística ou permanente, pressões atrial esquerda e capilar pulmonar, pressão diastólica do ventrículo esquerdo, síncope, relaxamento ventricular durante a diástole, fibrose ventricular, hipertrofia do ventrículo esquerdo, massa do ventrículo esquerdo, espessura da parede do ventrículo esquerdo, obstrução da cavidade média do ventrículo esquerdo, movimento anterior sistólico da válvula mitral, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, dor torácica, dispneia de esforço, pré-síncope, capacidade anormal de exercícios e fadiga. Esses indicadores podem ser monitorados por técnicas conhecidas na técnica incluindo autorrelato; ECG, incluindo ECG ambulatorial; ecocardiografia; IRM cardíaca; CT; biópsia; teste cardiopulmonar de exercício (TECP); e actigrafia.

[00215] Em algumas modalidades, o composto reduz a contratilidade de um cardiomiócito. Em algumas modalidades, o composto reduz a contratilidade de um cardiomiócito em mais de 40%, como mais de 45%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90%. Em algumas modalidades, o composto reduziu a contratilidade de um cardiomiócito em 40% a 90%, como 40% a 80%, 40 a 70%, 50% a 90%, 50% a 80% ou 50% a 70%. Em algumas modalidades, o composto não altera significativamente os transientes de cálcio no cardiomiócito. Em algumas modalidades, o composto diminui a atividade de ATPase em um cardiomiócito. Os métodos de medição de contratilidade, atividade de ATPase e transientes de cálcio são conhecidos na técnica, por exemplo, por marcação de cálcio, registros eletrofisiológicos e imageamento microscópico. Em algumas modalidades, o composto não inibe ou induz

significativamente uma proteína do citocromo P450 (CYP).

[00216] Sem se ater à teoria, acredita-se que o estereoisômero de um composto da Fórmula (I) ou qualquer variação do mesmo em que o carbono contendo as porções químicas R^{2A} e R^{2B} está na configuração estereoquímica “S” é mais ativo como medido por um ensaio de miofibrila (como o ensaio descrito no Exemplo B-1) do que o estereoisômero correspondente em que o carbono contendo as porções químicas R^{2A} e R^{2B} está na configuração estereoquímica “R”. Uma estrutura cristalina foi obtida para um composto representativo da Fórmula (I), demonstrando que, entre o isômero “S” e o isômero “R”, o estereoisômero mais ativo, como medido pelo ensaio de miofibrila descrito no Exemplo B-1, é o estereoisômero em que o carbono contendo as porções químicas R^{2A} e R^{2B} está na configuração estereoquímica “S”.

[00217] Em algumas modalidades, o sujeito tem uma parede de ventrículo esquerdo que é mais espessa do que o normal antes do tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma espessura de parede do ventrículo esquerdo que é maior que 15 mm, como maior que 18 mm, 20 mm, 22 mm, 25 mm ou 30 mm antes do tratamento. Em algumas modalidades, a espessura da parede do ventrículo esquerdo é reduzida em mais de 5%, como mais de 8%, 10%, 12%, 15%, 20% ou 30% após o tratamento. A espessura da parede do ventrículo esquerdo pode ser medida por métodos conhecidos na técnica, como por ecocardiografia, TC ou uma IRM cardíaca.

[00218] Em algumas modalidades, o sujeito tem fibrose cardíaca anormal antes do tratamento. Em algumas modalidades, a fibrose cardíaca anormal é reduzida em mais de 5%, como mais de 8%, 10%, 12%, 15%, 20% ou 30% após o tratamento. A fibrose cardíaca pode ser medida por métodos conhecidos na técnica, como por biópsia ou uma IRM cardíaca.

[00219] Em algumas modalidades, o sujeito tem capacidade de exercício reduzida antes do tratamento. Em algumas modalidades, a

capacidade de exercício do sujeito é aumentada em mais de 5%, como mais de 8%, 10%, 12%, 15%, 20% ou 30% após o tratamento. Em algumas modalidades, a capacidade de exercício é medida por teste de exercício cardiopulmonar (CPET). O CPET mede as mudanças no consumo de oxigênio ($\text{VO}_2 \text{ max}$). Métodos de medição de CPET e $\text{VO}_2 \text{ max}$ são bem conhecidos na técnica (Malhotra *et al.*, JACC: Heart Failure, 2016, 4(8): 607 a 616; Guazzi *et al.*, J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1.618 a 1.636; Rowin *et al.*, JACC: Cardiovasc Imaging, 2017, 10(11):1.374 a 1.386). Em algumas modalidades, $\text{VO}_2 \text{ max}$ é melhorado em mais de 1 ml/kg/m², como mais de 1,2 ml/kg/m², 1,4 ml/kg/m², 1,5 ml/kg/m², 1,7 ml/kg/m², 2 ml/kg/m², 2,2 ml/kg/m², 2,5 ml/kg/m², 3 ml/kg/m², 3,2 ml/kg/m² ou 3,5 ml/kg/m² após o tratamento.

[00220] Em algumas modalidades, o sujeito tem uma Classificação Funcional da New York Heart Association (NYHA) de II, III ou IV antes do tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma Classificação Funcional da New York Heart Association (NYHA) de III ou IV antes do tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma Classificação Funcional da New York Heart Association (NYHA) de IV antes do tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito permanece na mesma classe funcional da NYHA ou tem uma classe funcional da NYHA reduzida após o tratamento.

[00221] Em algumas modalidades, $\text{VO}_2 \text{ max}$ é melhorado em mais de 1 ml/kg/m², como mais de 1,2 ml/kg/m², 1,4 ml/kg/m², 1,5 ml/kg/m², 1,7 ml/kg/m² ou 2 ml/kg/m² e o sujeito tem uma classe funcional da NYHA reduzida após o tratamento. Em algumas modalidades, $\text{VO}_2 \text{ max}$ é melhorado em mais de 2,5 ml/kg/m², 3 ml/kg/m², 3,2 ml/kg/m² ou 3,5 ml/kg/m² e o sujeito permanece na mesma classe funcional da NYHA ou tem uma classe funcional da NYHA reduzida após o tratamento.

[00222] Em algumas modalidades, a função diária e/ou nível de

atividade do sujeito é melhorado após o tratamento. A função diária e/ou nível de atividade melhorado pode ser medido, por exemplo, por registro diário ou actigrafia, como um FitBit ou monitores semelhantes a FitBit.

[00223] Em algumas modalidades, o sujeito tem um ou mais de falta de ar reduzida, dor no peito reduzida, carga de arritmia reduzida, como fibrilação atrial e arritmias ventriculares, incidência de insuficiência cardíaca reduzida e obstrução do trato de saída ventricular reduzida após o tratamento.

DOSAGENS

[00224] Os compostos e composições divulgados e/ou descritos no presente documento são administrados em uma dosagem terapeuticamente eficaz, por exemplo, uma dosagem suficiente para fornecer tratamento para o estado de doença. Embora os níveis de dosagem humana ainda tenham que ser otimizados para as entidades químicas descritas no presente documento, geralmente, uma dose diária está na faixa de cerca de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal; em algumas modalidades, de cerca de 0,05 a 10,0 mg/kg de peso corporal, e em algumas modalidades, de cerca de 0,10 a 1,4 mg/kg de peso corporal. Assim, para administração a uma pessoa de 70 kg, em algumas modalidades, a faixa de dosagem poderia ser de cerca de 0,7 a 7.000 mg por dia; em algumas modalidades, cerca de 3,5 a 700,0 mg por dia, e em algumas modalidades, cerca de 7 a 100,0 mg por dia. A quantidade da entidade química administrada dependerá, por exemplo, do sujeito e do estado da doença a ser tratada, da gravidade da doença, da forma e do cronograma de administração e do julgamento do médico. Por exemplo, uma dosagem exemplificativa para administração oral é de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia, e uma dosagem de administração intravenosa exemplificativa é de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia, cada uma dependendo da farmacocinética do composto.

[00225] Uma dose diária é a quantidade total administrada em um dia. Uma dose diária pode ser, porém sem limitação, administrada a cada dia, a

cada dois dias, a cada semana, a cada 2 semanas, a cada mês ou em um intervalo variado. Em algumas modalidades, a dose diária é administrada durante um período na faixa de um único dia até a vida do sujeito. Em algumas modalidades, a dose diária é administrada uma vez ao dia. Em algumas modalidades, a dose diária é administrada em múltiplas doses divididas, como em 2, 3 ou 4 doses divididas. Em algumas modalidades, a dose diária é administrada em 2 doses divididas.

[00226] A administração dos compostos e composições divulgados e/ou descritos no presente documento pode ser por meio de qualquer modo de administração aceito de agentes terapêuticos, incluindo, porém sem limitação, administração oral, sublingual, subcutânea, parenteral, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, retal ou intraocular. Em algumas modalidades, o composto ou composição é administrado por via oral ou intravenosa. Em algumas modalidades, o composto ou composição divulgado e/ou descrito no presente documento é administrado por via oral.

[00227] As composições farmaceuticamente aceitáveis incluem formas de dosagem sólidas, semissólidas, líquidas e aerossol, como comprimidos, cápsulas, pó, líquido, suspensão, supositório e formas de aerossol. Os compostos divulgados e/ou descritos no presente documento podem também ser administrados em formas de dosagem de liberação sustentada ou controlada (por exemplo, pílula de liberação controlada/sustentada, injeção de depósito, bomba osmótica, ou formas de emplastro transdérmicas (incluindo eletrotransporte)) para administração prolongada e/ou pulsada em uma taxa predeterminada. Em algumas modalidades, as composições são fornecidas em formas de dosagem unitária adequadas para administração única de uma dose precisa.

[00228] Os compostos divulgados e/ou descritos no presente documento podem ser administrados individualmente ou em combinação com

um ou mais carreadores ou excipientes farmacêuticos convencionais (por exemplo, manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, croscarmellose de sódio, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio). Se desejado, a composição farmacêutica também pode conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas como agentes umectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes de pH e similares (por exemplo, acetato de sódio, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina). Em geral, dependendo do modo de administração pretendido, a composição farmacêutica conterá cerca de 0,005% a 95%, ou cerca de 0,5% a 50%, em peso de um composto divulgado e/ou descrito no presente documento. Os métodos reais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou se tornarão evidentes, para os versados na técnica; por exemplo, consultar *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia, EUA.

[00229] Em algumas modalidades, as composições assumirão a forma de uma pílula ou comprimido e, portanto, a composição pode conter, juntamente com os compostos divulgados e/ou descritos no presente documento, um ou mais de um diluente (por exemplo, lactose, sacarose, fosfato dicálcico), um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio), e/ou um ligante (por exemplo, amido, goma acácia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulose, derivados de celulose). Outras formas de dosagem sólidas incluem um pó, marume, solução ou suspensão (por exemplo, em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicerídeos) encapsulado em uma cápsula de gelatina.

[00230] As composições líquidas farmacêuticamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas dissolvendo, dispersando ou suspendendo, etc. um composto divulgado e/ou descrito no presente documento e aditivos farmacêuticos opcionais em um carreador (por exemplo,

água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol ou similares) para formar uma solução ou suspensão. Os injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções ou suspensões líquidas, como emulsões, ou em formas sólidas adequadas para dissolução ou suspensão em líquido antes da injeção. A percentagem do composto contido em tais composições parenterais depende, por exemplo, da natureza física do composto, da atividade do composto e das necessidades do sujeito. Entretanto, as porcentagens de ingrediente ativo de 0,01% a 10% em solução são empregáveis, e podem ser mais altas se a composição for um sólido, que será subsequentemente diluído até outra concentração. Em algumas modalidades, a composição compreenderá de cerca de 0,2 a 2% de um composto divulgado e/ou descrito no presente documento em solução.

[00231] As composições farmacêuticas dos compostos divulgados e/ou descritos no presente documento podem também ser administradas ao trato respiratório como um aerossol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflação, individualmente ou em combinação com um carreador inerte como lactose. Nesse caso, as partículas da composição farmacêutica podem ter diâmetros menores que 50 microns, ou em algumas modalidades, menores que 10 microns.

[00232] Além disso, as composições farmacêuticas podem incluir um composto divulgado e/ou descrito no presente documento e um ou mais agentes medicinais agentes medicinais adicionais, agentes farmacêuticos, adjuvantes e similares. Os agentes medicinais e farmacêuticos adequados incluem aqueles descritos no presente documento.

KITS

[00233] Também são fornecidos artigos de fabricação e kits contendo qualquer um dos compostos ou composições farmacêuticas fornecidos no presente documento. O artigo de fabricação pode compreender um recipiente com um rótulo. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas,

frascos e tubos de ensaio. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico. O recipiente pode conter uma composição farmacêutica fornecida no presente documento. O rótulo no recipiente pode indicar que a composição farmacêutica é usada para prevenir, tratar ou suprimir uma afecção descrita no presente documento, e também pode indicar instruções para uso *in vivo* ou *in vitro*.

Em um aspecto, são fornecidos no presente documento kits contendo um composto ou composição descrito no presente documento e instruções para uso. Os kits podem conter instruções para uso no tratamento de uma doença cardíaca em um indivíduo ou sujeito com necessidade do mesmo. Um kit pode conter adicionalmente quaisquer materiais ou equipamentos que possam ser usados na administração do composto ou composição, como frascos, seringas ou bolsas IV. Um kit pode conter, também, embalagem estéril.

COMBINAÇÕES

[00234] Os compostos e composições descritos e/ou divulgados no presente documento podem ser administrados individualmente ou em combinação com outras terapias e/ou agentes terapêuticos úteis no tratamento dos distúrbios, doenças ou afecções acima mencionados.

[00235] Os compostos e composições descritos e/ou divulgados no presente documento podem ser combinados com um ou mais outras terapias para tratar uma doença cardíaca, como HCM ou HFpEF. Em algumas modalidades, a uma ou mais terapias incluem terapias que retardam a progressão de insuficiência cardíaca por regulação decrescente de estimulação neuro-hormonal do coração e tentativa de prevenir a remodelagem cardíaca (por exemplo, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs), β bloqueadores, antagonistas do receptor de aldosterona ou inibidores de endopeptidase neural). Em algumas modalidades, a uma ou mais terapias incluem terapias que aprimoram a função cardíaca por estimulação de contratilidade cardíaca (por exemplo, agentes inotrópicos positivos, como o

agonista β -adrenérgico dobutamina ou o inibidor de milrinona fosfodiesterase). Em outras modalidades, a um ou mais terapias incluem terapias que reduzem a pré-carga cardíaca (por exemplo, diuréticos, como furosemida) ou pós-carga (vasodilatadores de qualquer classe, incluindo, porém sem limitação, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da fosfodiesterase, antagonistas do receptor da endotelina, inibidores de renina ou moduladores de miosina de músculo liso).

[00236] Os compostos e composições descritos e/ou divulgados no presente documento podem ser combinados com um ou mais outras terapias para tratar HCM ou HFpEF. Em algumas modalidades, os compostos e/ou composições podem ser combinados com um β -bloqueador, verapamil e/ou disopiramida.

MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

[00237] Os compostos da Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2) serão descritos agora a título de referência a esquemas sintéticos ilustrativos para sua preparação geral abaixo e os exemplos específicos que se seguem. Os elementos versados reconhecerão que, para obter os vários compostos no presente documento, os materiais de partida podem ser adequadamente selecionados de modo que os substituintes finalmente desejados sejam transportados através do esquema de reação com ou sem proteção conforme for adequado para produzir o produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar, no lugar do substituinte finalmente desejado, um grupo adequado que possa ser transportado através do esquema de reação e substituído conforme for adequado pelo substituinte desejado. Além disso, um versado na técnica reconhecerá que grupos de proteção podem ser usados para proteger certos grupos funcionais (grupos amino, carbóxi, ou de cadeia lateral) de condições de reação, e que tais grupos são removidos sob condições padrão quando adequado. A menos que especificado

de outro modo, as variáveis são conforme definidas acima em referência à Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2).

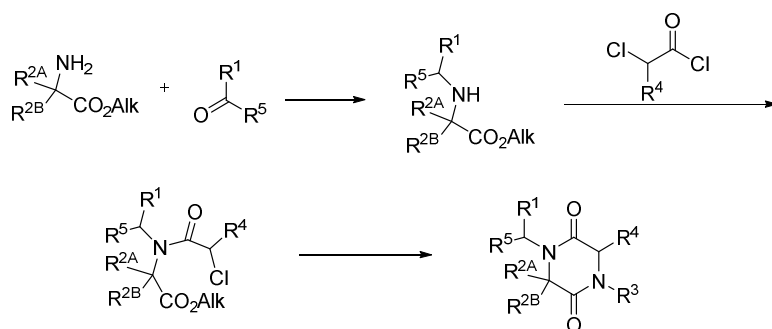
[00238] Quando se deseja obter um enantiômero específico de um composto, isso pode ser realizado a partir de uma mistura correspondente de enantiômeros usando qualquer procedimento convencional adequado para separar ou resolver enantiômeros. Dessa forma, por exemplo, derivados diastereoméricos podem ser produzidos pela reação de uma mistura de enantiômeros, por exemplo, um racemato e um composto quiral adequado. Os diastereômeros podem, então, ser separados por qualquer meio conveniente, por exemplo por cristalização e o enantiômero desejado recuperado. Em outro processo de resolução, um racemato pode ser separado usando Cromatografia Líquida de Alto Desempenho quiral. Alternativamente, se desejado, um enantiômero específico pode ser obtido usando um intermediário quiral adequado em um dos processos descritos.

[00239] Cromatografia, recristalização e outros procedimentos convencionais de separação podem também ser usados com intermediários ou produtos finais em que se deseja obter um isômero específico de um composto ou de outra forma purificar um produto de uma reação.

[00240] Métodos gerais de preparação de compostos descritos no presente documento são mostrados nos métodos exemplificados abaixo. Os grupos de variáveis nos esquemas fornecidos no presente documento são definidos como para a Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) e (In-2), ou qualquer variação dos mesmos. Outros compostos descritos no presente documento podem ser preparados por métodos similares.

[00241] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados de acordo com o Esquema 1.

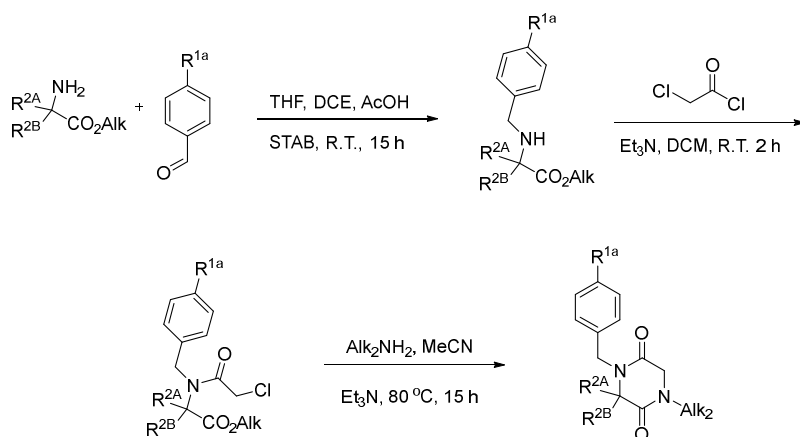
ESQUEMA 1



em que R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

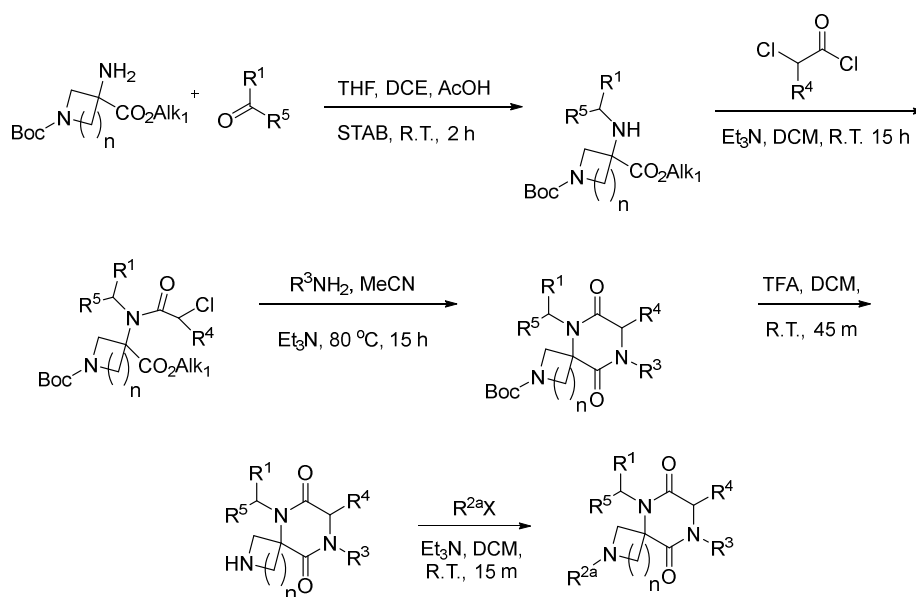
[00242] Uma modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 1 é mostrada no Esquema 1a.

ESQUEMA 1A



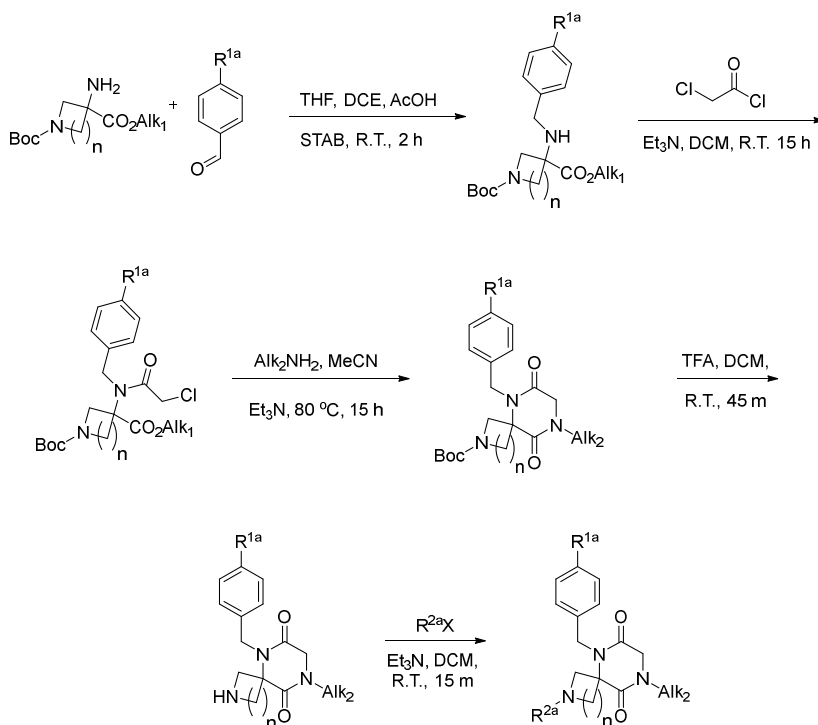
em que R^{2A} e R^{2B} são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento; e em que R^{1a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00243] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 1 é mostrada no Esquema 1b.

ESQUEMA 1B

em que R^1 , R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento, e em que R^{2a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

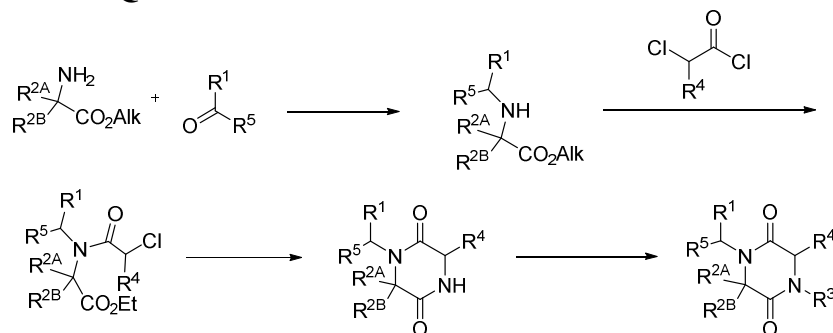
[00244] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 1 é mostrada no Esquema 1c.

ESQUEMA 1C

em que R^{1a} e R^{2a} são conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00245] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser sintetizados de acordo com o Esquema 2.

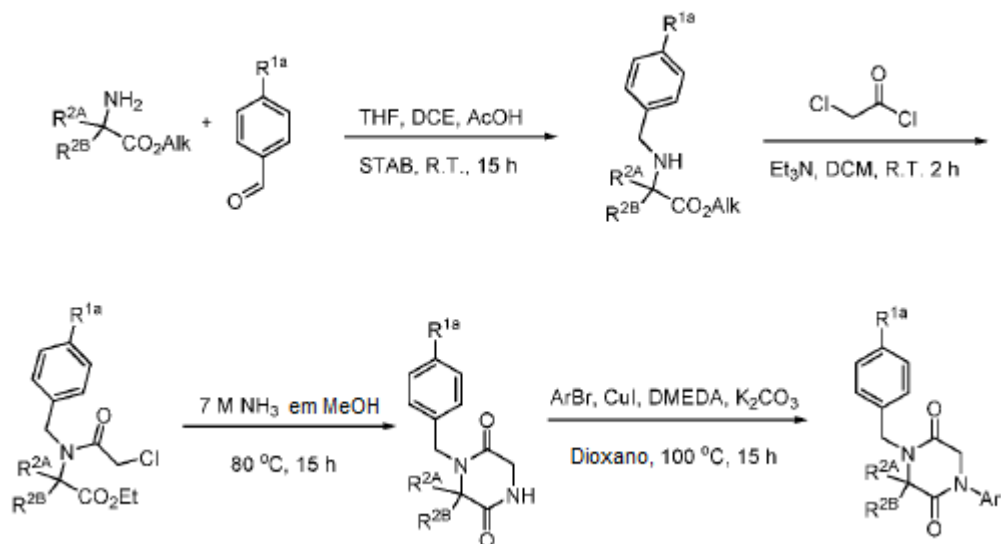
[00246] **ESQUEMA 2**



em que R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00247] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 2 é mostrada no Esquema 2a.

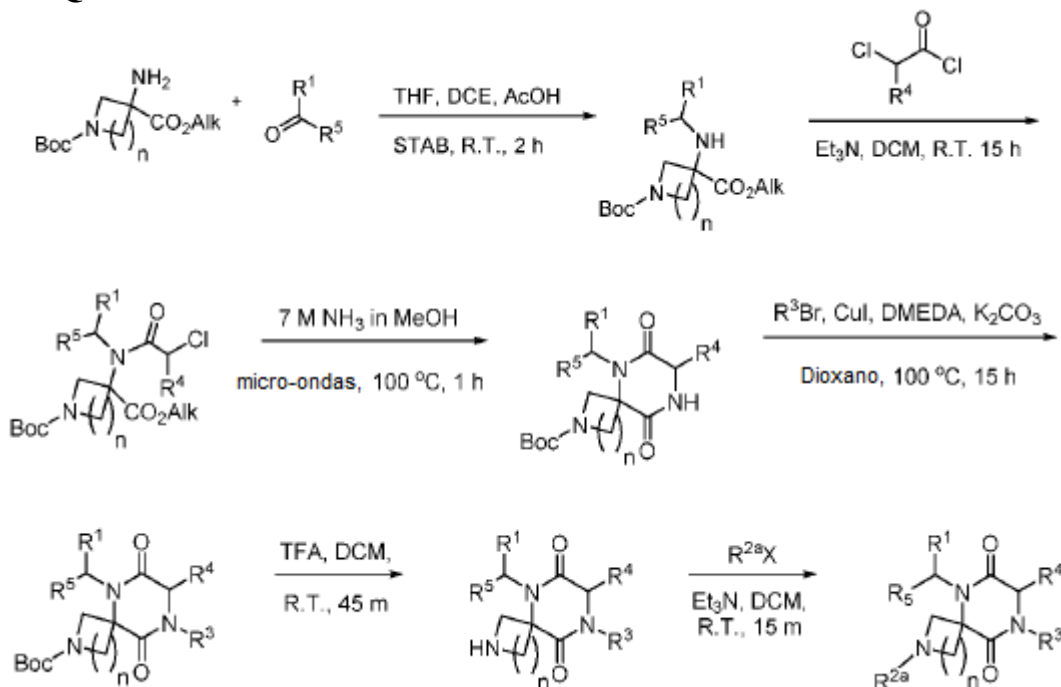
ESQUEMA 2A



em que R^{2A} e R^{2B} são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento; e em que R^{1a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

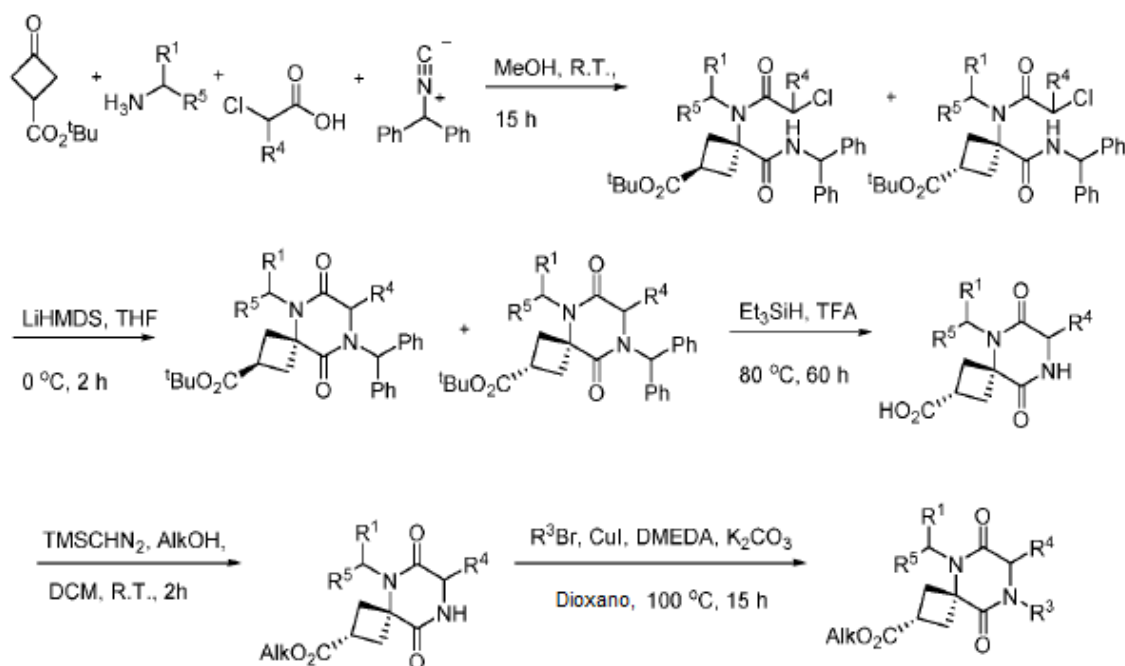
[00248] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 2 é mostrada no Esquema 2b.

ESQUEMA 2B



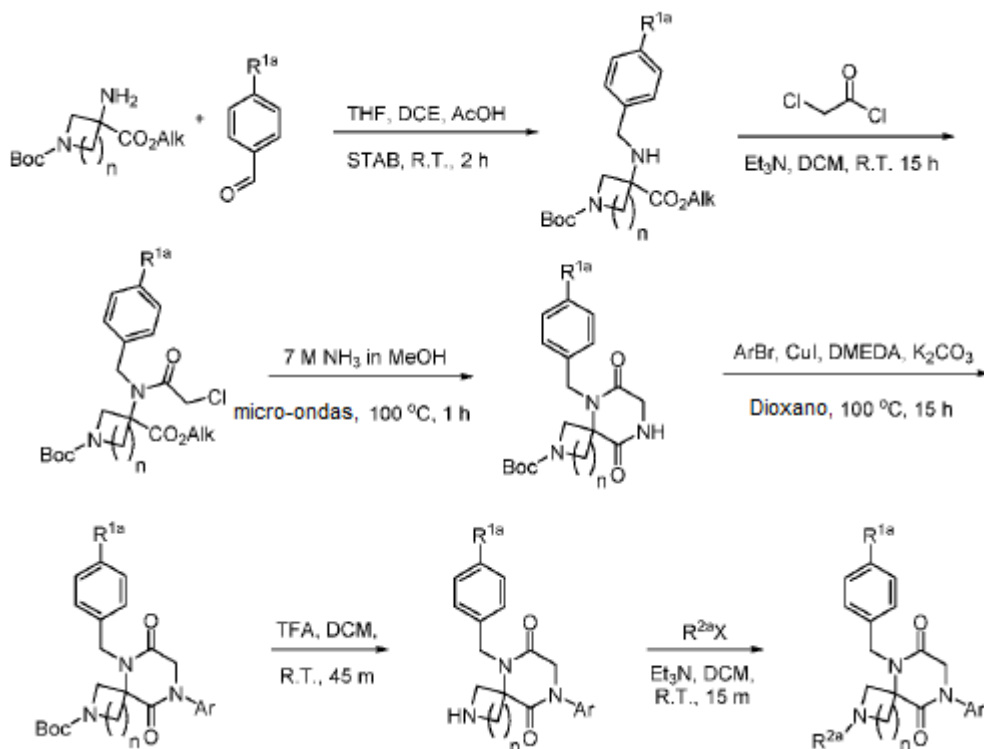
em que R^1 , R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento, em que R^{2a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento, e em que X é halogênio.

[00249] Outra modalidade exemplificativa (por exemplo, do método preparatório no Esquema 2) é mostrada no Esquema 2c.

ESQUEMA 2C

em que R^1 , R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00250] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 2 é mostrada no Esquema 2d.

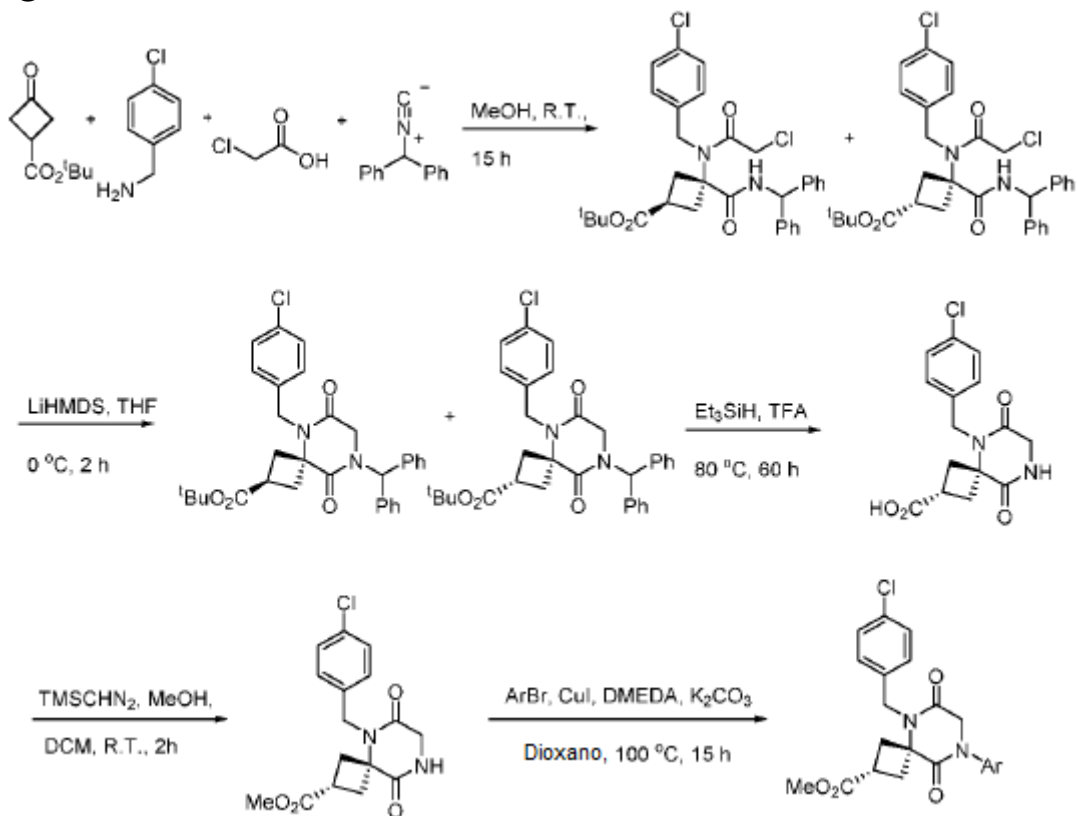
ESQUEMA 2D

em que R^{1a} e R^{2a} são conforme definido para a fórmula (If), ou

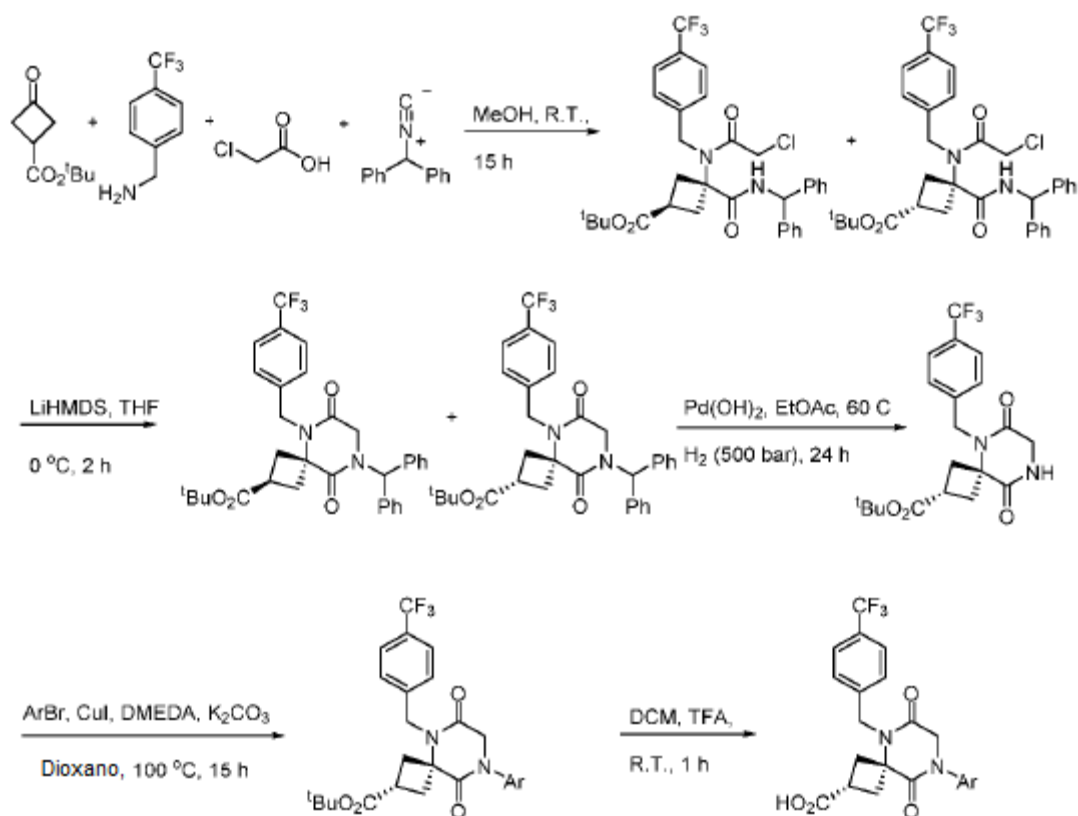
qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00251] Outra modalidade exemplificativa (por exemplo, do método preparatório no Esquema 2) é mostrada no Esquema 2e.

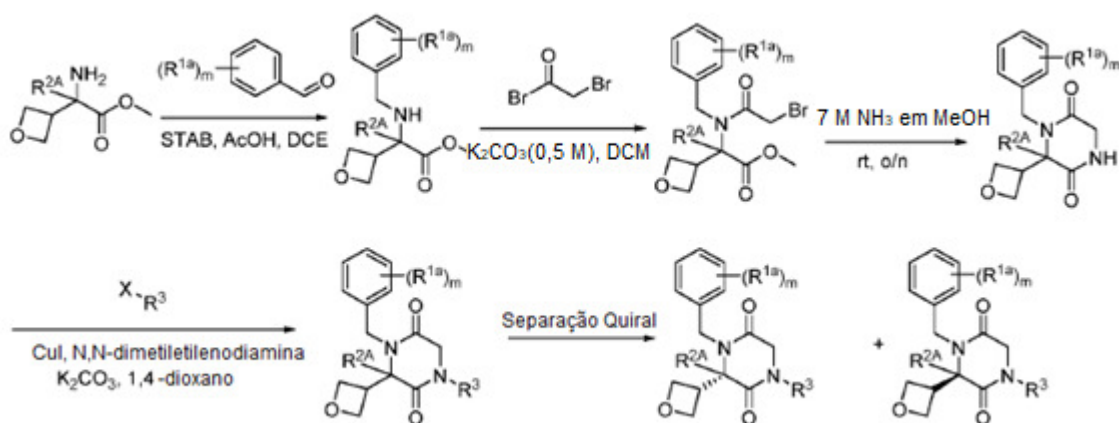
ESQUEMA 2E



[00252] Outra modalidade exemplificativa (por exemplo, do método preparatório no Esquema 2) é mostrada no Esquema 2f.

ESQUEMA 2F

[00253] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 2 é mostrada no Esquema 2g.

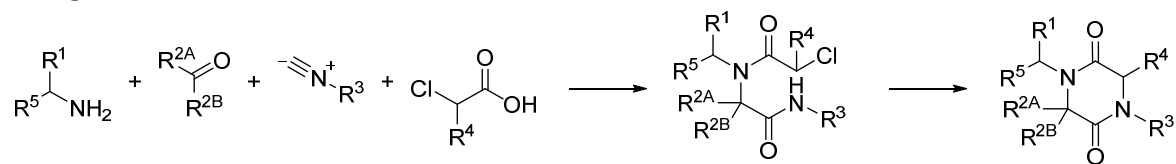
ESQUEMA 2G

em que X é haleto; em que em que R^{2A} e R^3 são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento; e em que R^{1a} e m são conforme definido para a fórmula (Ik -1), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00254] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no

presente documento podem ser sintetizados de acordo com o Esquema 3.

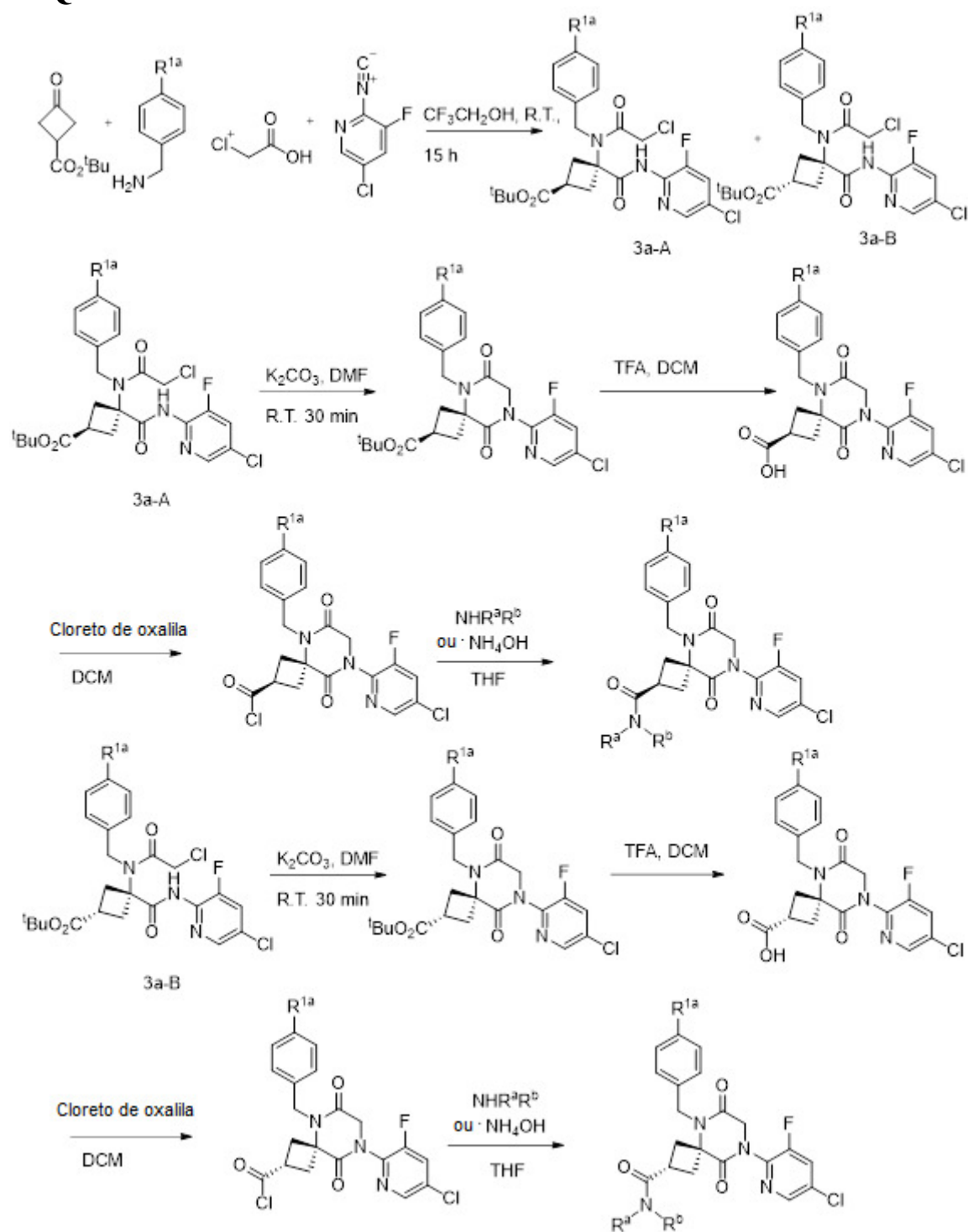
ESQUEMA 3



em que R¹, R^{2A}, R^{2B}, R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

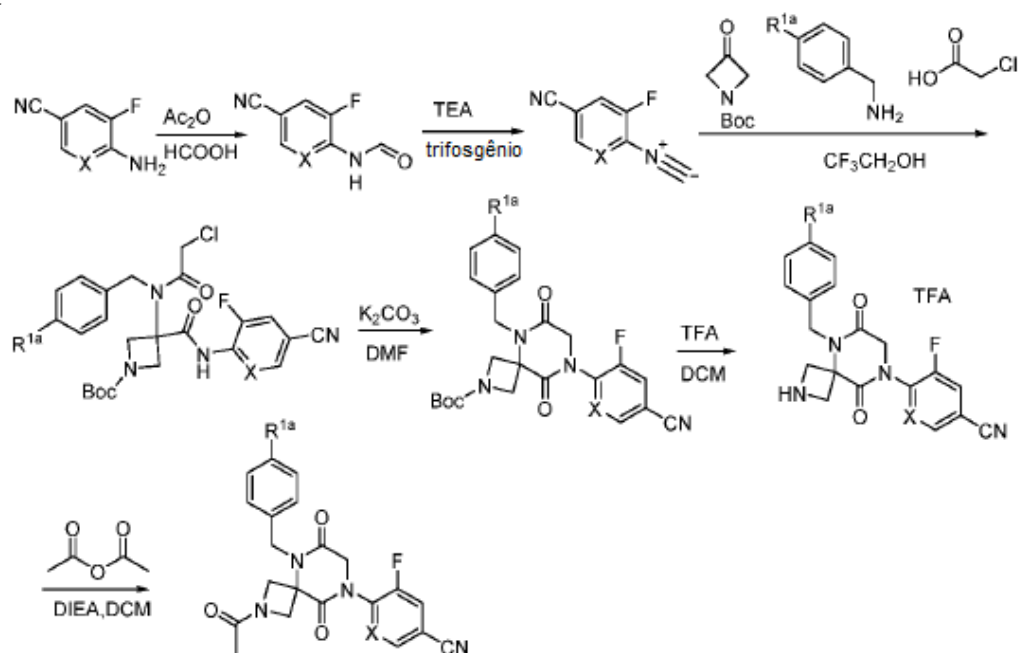
[00255] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3a.

ESQUEMA 3A



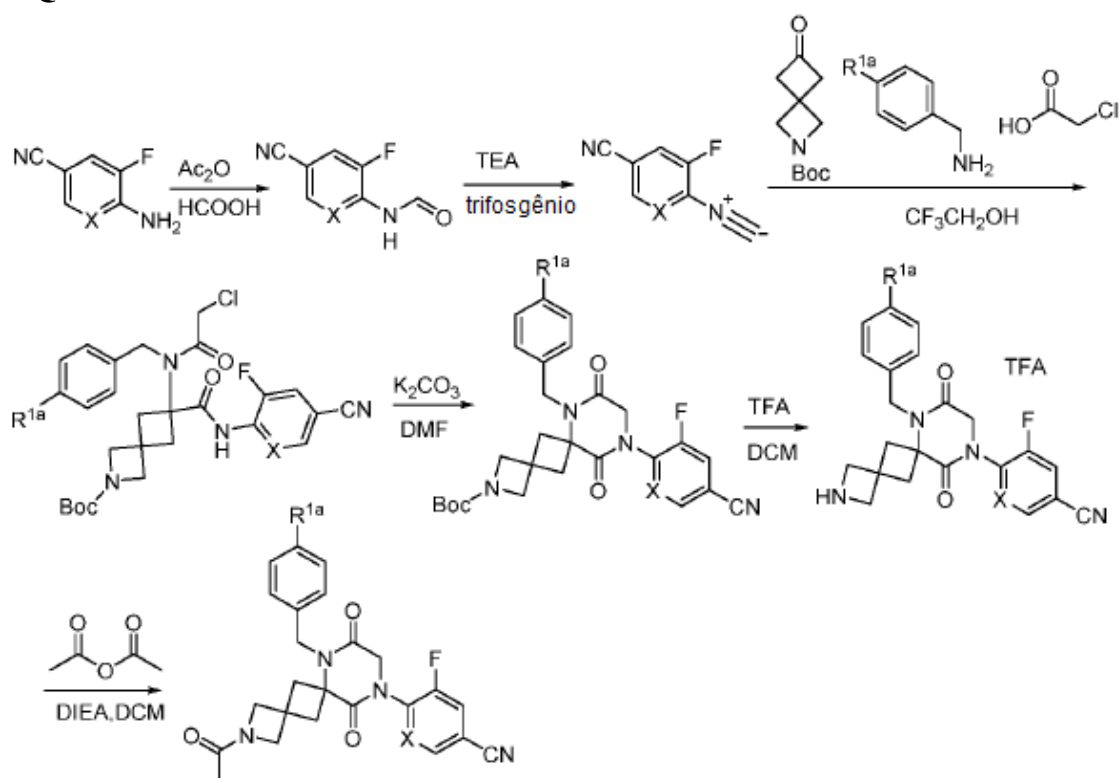
em que R^{1a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação do mesmo detalhada no presente documento; e em que R^a e R^b são independentemente H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila.

[00256] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3b-1.

ESQUEMA 3B-1

em que X é CH ou N; e em que R^{1a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação do mesmo detalhada no presente documento.

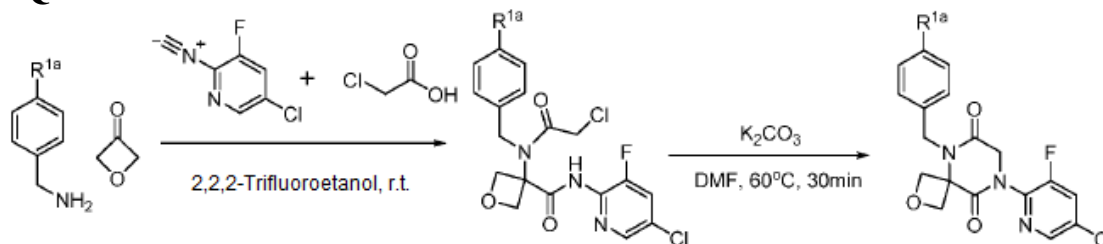
[00257] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3b-2.

ESQUEMA 3B-2

em que X é CH ou N; e em que R^{1a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação do mesmo detalhada no presente documento.

[00258] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3c.

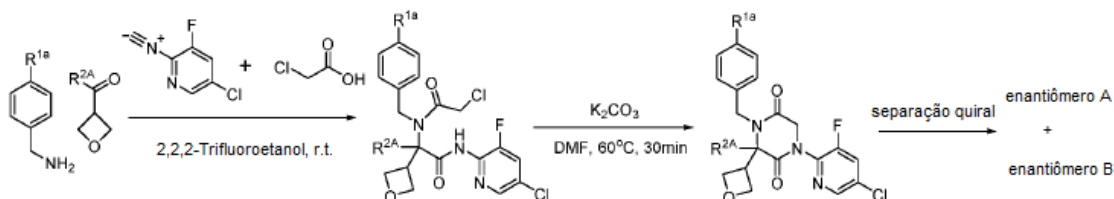
ESQUEMA 3C



em que R^{1a} é conforme definido para a fórmula (If), ou qualquer variação do mesmo detalhada no presente documento.

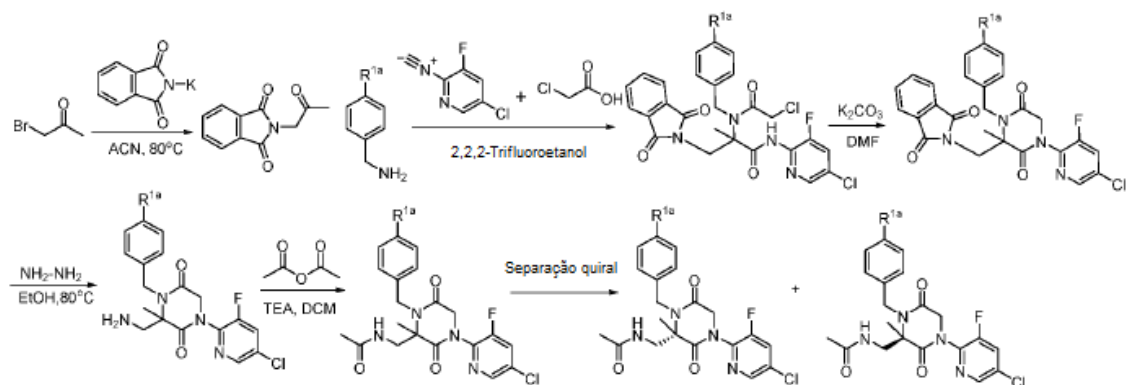
[00259] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3d.

ESQUEMA 3D



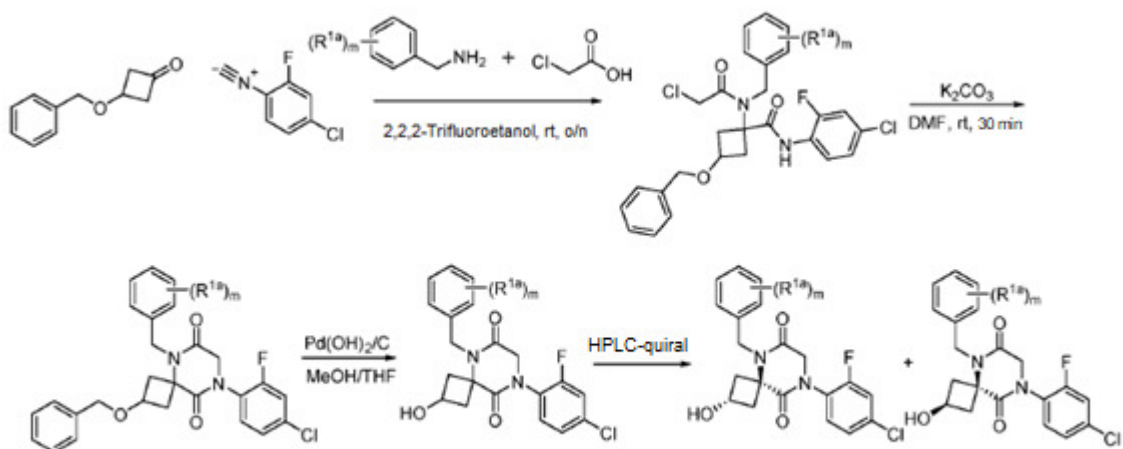
em que R^{2A} é conforme definido para a fórmula (I), ou qualquer variação do mesmo detalhada no presente documento; e em que R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída.

[00260] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3e.

ESQUEMA 3E

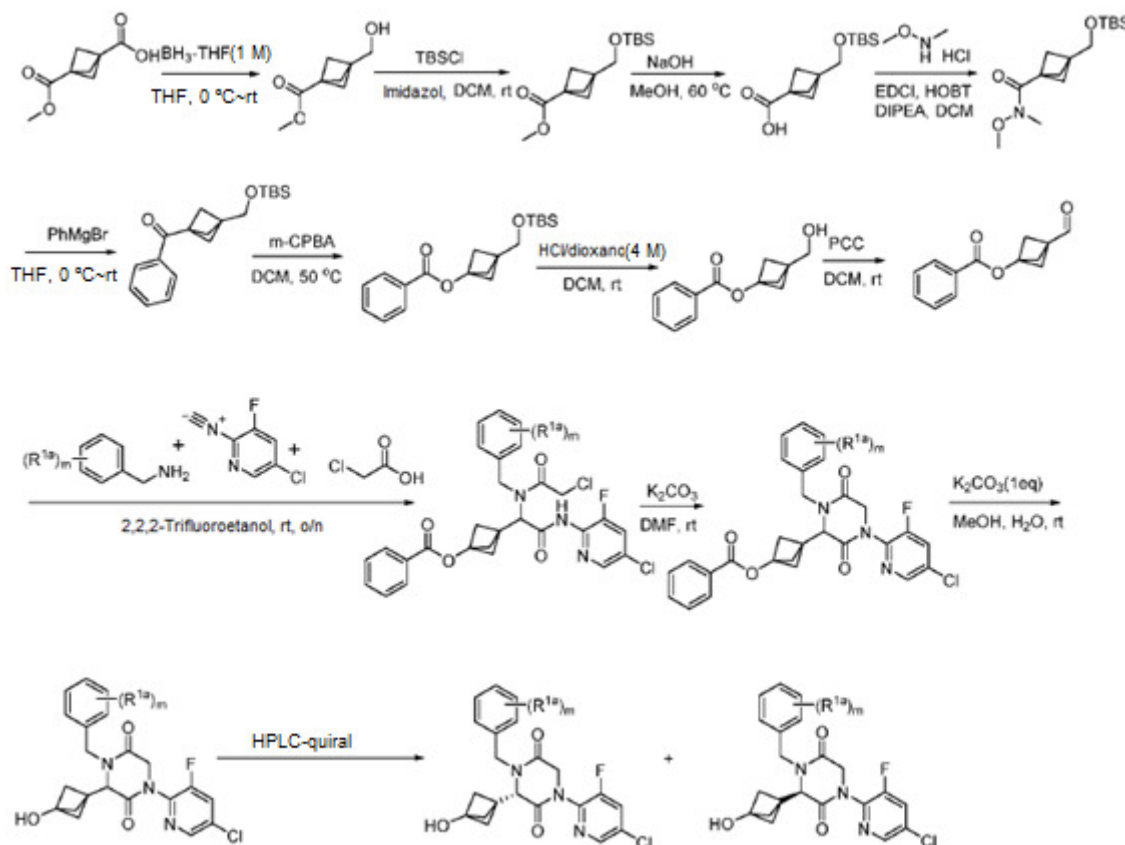
em que R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída.

[00261] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3f.

ESQUEMA 3F

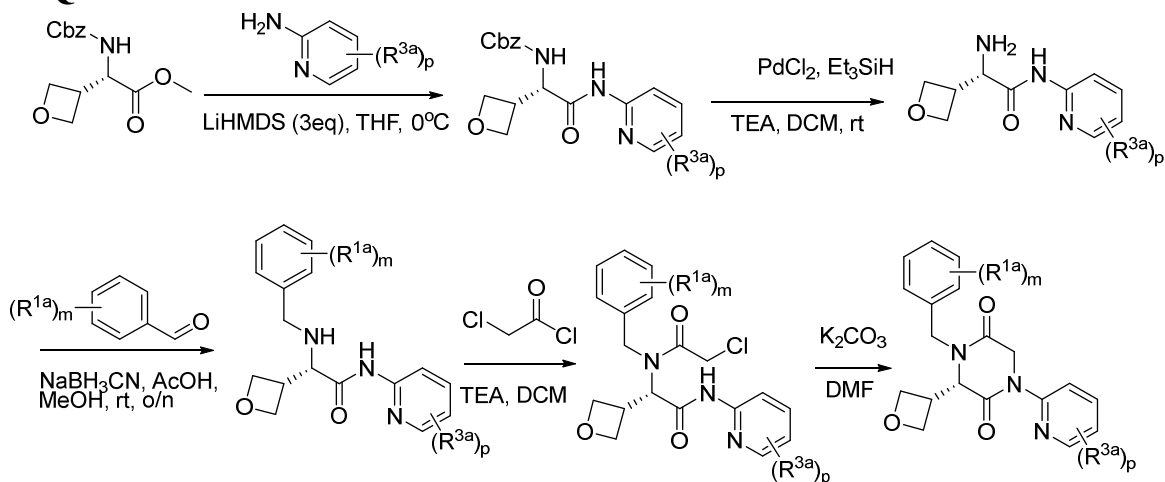
em que R^{1a} é selecionado do grupo que consiste em halo e alquila substituída ou não substituída; e em que m é 0, 1 ou 2.

[00262] Outra modalidade exemplificativa do método preparatório no Esquema 3 é mostrada no Esquema 3g.

ESQUEMA 3G

em que R^{1a} e m são conforme definido para a fórmula (Ik -1), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00263] Outro método preparatório exemplificativo é mostrado no Esquema 4.

ESQUEMA 4

em que R^{1a}, R^{3a}, m e p são conforme definido para a fórmula (Ik-1), ou qualquer variação dos mesmos detalhada no presente documento.

[00264] Exemplos não limitantes específicos são fornecidos na seção de Exemplos abaixo.

EXEMPLOS

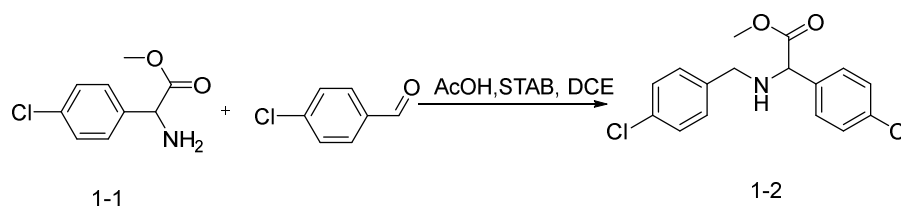
[00265] Os exemplos a seguir são oferecidos para ilustrar, porém não limitar as composições, usos e métodos fornecidos no presente documento. Os compostos são preparados usando os métodos gerais descritos acima. Nos exemplos seguintes, a designação de um composto pelo uso de um número de composto seguido de uma letra específica indica uma forma estereoisomérica ou mistura de estereoisômeros desse composto, como ficará evidente no contexto do exemplo específico. Dessa forma, será entendido que se um composto como o Composto 288 puder existir como duas formas estereoisoméricas individuais, designações de duas letras, 288A e 288B, podem ser usadas no presente documento para se referir às formas estereoisoméricas individuais. De modo similar, diastereômeros individuais ou misturas os mesmos, como ficará evidente a partir dos exemplos abaixo, podem ser designados como 858A, 858B, 858C e 858D. É entendido que as tabelas de dados apresentadas no presente documento, por exemplo, Tabela A, quando aplicável, fornecerão os dados associados a um estereoisômero específico usando as designações indicadas nesses exemplos. Em virtude da terminologia usada neste documento, é também entendido que certos compostos referidos em uma forma estereoisomérica específica nestes exemplos com a letra de designação podem encontrar contrapartes na Tabela 1 em que tais compostos são indicados por estrutura e nome.

[00266] As abreviações a seguir são usadas ao longo dos Exemplos: TEA (trimetilamina), DCM (diclorometano), (Boc)₂O (decarbonato de di-terc-butila), EA (Acetato de etila), PE (Éter de petróleo, DMF (N,N-dimetilformamida), DIEA (N-etil-N-isopropilpropan-2-amina), HATU (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio3-oxid hexafluorofosfato), HOAt (1-Hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBt

(Hidroxibenzotriazol), EDCI (1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), MeOH (metanol), EtOH (etanol), IPA (iPrOH; propan-2-ol), NMP (1-metilpirrolidin-2-ona), STAB (triacetoxi-hidroborato de sódio), ACN (acetonitrila), TFA (ácido trifluoroacético), DPPA (Difenilfosforil azida), DBU (1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno), THF (tetraidrofurano), PPh₃ (trifenilfosfano), SM (material de partida), Hex (hexano), NCS (N-clorosuccinimida), r.t. (temperatura ambiente), DCE (dicloroetano), FA (ácido fórmico), CHCl₃ (Clorofórmio), BnBr (brometo de benzila), HCl (cloreto de hidrogênio), equiv (equivalente), RT (tempo de retenção), SFC (cromatografia de fluido supercrítico), e DSC (carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ila)).

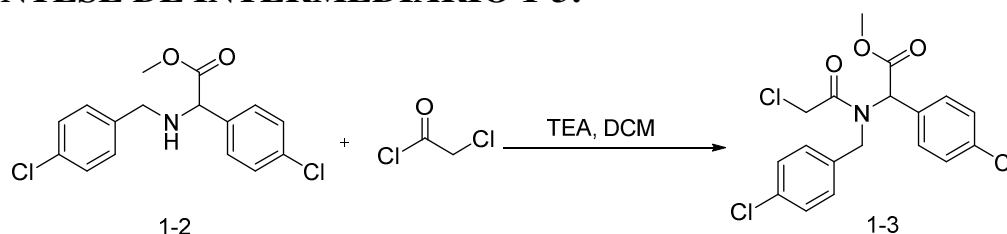
EXEMPLO 1: SÍNTESE DE COMPOSTO 288

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 1-2:



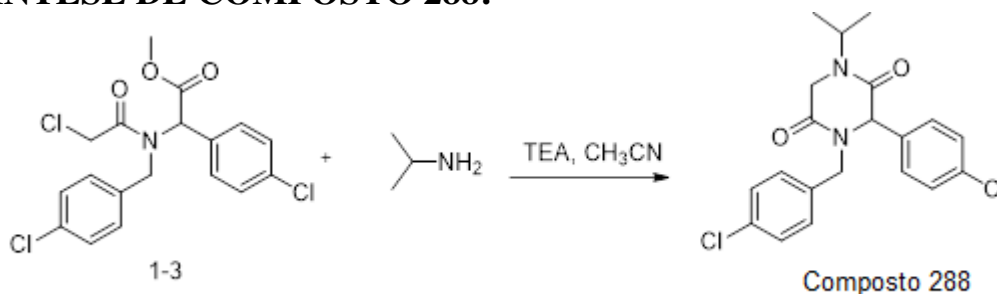
[00267] A uma solução de metil 2-amino-2-(4-clorofenil)acetato (1,5 g, 7,51 mmol, 1,0 equiv) em DCE (20 ml) à r.t foram adicionados 4-clorobenzaldeído (1,05 g, 7,47 mmol, 1,00 equiv), ácido acético (900 mg, 14,99 mmol, 2,00 equiv) e STAB (2,4 g, 11,32 mmol, 1,50 equiv). A mistura foi agitada à r.t por 2 h, diluída com EA (100 ml), lavada com salmoura (50 ml) duas vezes, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para render 2,4 g (99%) de 2-(4-clorofenil)-2-[(4-clorofenil)metil]amino]acetato de metila como um óleo marrom.

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 1-3:



[00268] A uma solução de acetato de 2-(4-clorofenil)-2-[[4-clorofenil]metil]amino] metila (2,4 g, 7,40 mmol, 1,00 equiv) em DCM (30 ml) à r.t foram adicionados TEA (1,5 g, 14,82 mmol, 2,00 equiv) e cloreto de 2-cloroacetila (1 g, 8,85 mmol, 1,20 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada à r.t. por 2 h, diluída com DCM (50 ml), lavada com salmoura (20 ml) duas vezes, seca com sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada por coluna em gel de sílica com ACN e água (3:1) para render 2 g (67%) de 2-[2-cloro-N-[(4-clorofenil)metil]acetamido]-2-(4-clorofenil)acetato de metila como um óleo marrom.

3. SÍNTESE DE COMPOSTO 288:



[00269] A uma solução de 2-[2-cloro-N-[(4-clorofenil)metil]acetamido]-2-(4-clorofenil)acetato de metila (150 mg, 0,37 mmol, 1,0 equiv) em ACN (10 ml) à r.t foram adicionados propan-2-amina (66,5 mg, 1,1 mmol, 3,0 equiv) e TEA (115 mg, 1,1 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 1 h e a 80 °C por 2 h, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por HPLC Prep. com as seguintes condições (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, coluna XBridge Shield RP18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água (NH₃H₂O a 0,05%) e ACN (ACN a 48,0% até 68,0% em 8 min); Detector, UV 220nm) para render 100 mg de 3-(4-clorofenil)-4-[(4-clorofenil)metil]-1-(propan-2-il)piperazina-2,5-diona.

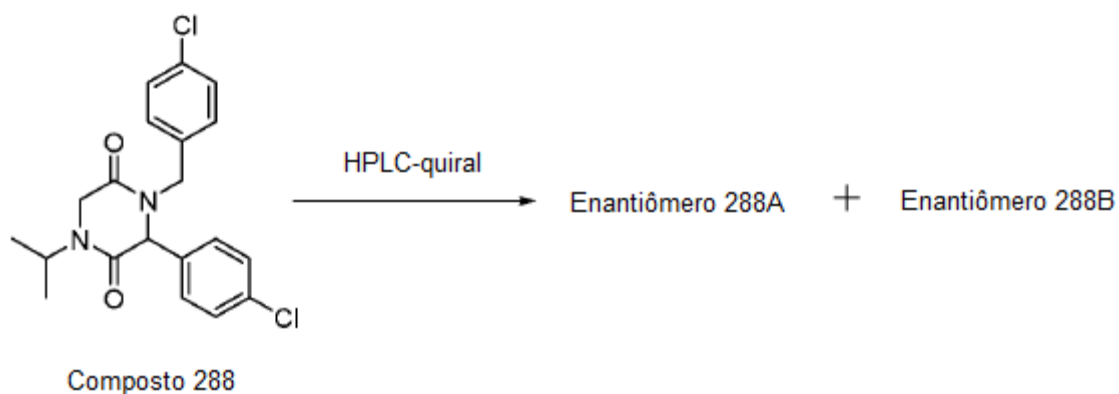
EMBR (ES) m/z 391 (M+H). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,40 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d,

$J = 6,8 \text{ Hz, } 3\text{H}$).

[00270] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 288:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
293	M+H=392
294	M+H=357
297	M+H=392
298	M+H=391
299	M+H=375
300	M+H=371
301	M+H=382
302	M+H=391
303	M+H=375
304	M+H=371
305	M+H=371
306	M+H=382
307	M+H=382
308	M+H=425
309	M+H=425
310	M+H=391
311	M+H=375
312	M+H=391
313	M+H=387
314	M+H=425
315	M+H=426
316	M+H=405
317	M+H=383
318	M+H=397,2
319	M+H=417,1

4. SEPARAÇÃO DE ENANTIÔMEROS DO COMPOSTO 288: ENANTIÔMEROS 288A E 288B



[00271] O composto racêmico 3-(4-clorofenil)-4-[(4-clorofenil) metil]-1-ciclopentilpiperazina-2, 5-diona (80 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv) foi separado por HPLC Quiral com as seguintes condições (Coluna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um; Fase Móvel A:Hex--HPLC, Fase Móvel B: EtOH--HPLC; Fluidez: 20 ml/min; Gradiente: 30 B a 30 B em 10 min;

220/254 nm) para render 25,4 mg (primeiro pico eluído) do Enantiômero 288A e 32 mg (segundo pico eluído) do Enantiômero 288B. Os dados analíticos quirais (Coluna: CHIRAL Cellulose-SB; 0,46 cmx15 cm; 5 micron; Hex(0,2%IPAmina): EtOH=70:30 em 1 ml/min) mostra que o Enantiômero 288A é o primeiro pico de eluição (RT 3,3 min) e o Enantiômero 288B é o segundo pico de eluição (RT 4,0 min).

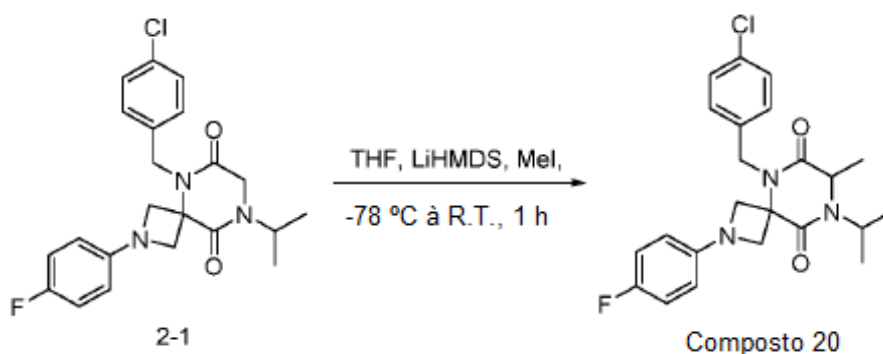
[00272] Enantiômero 288A: EMBR (ES) m/z 391 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,39 – 7,22 (m, 4H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,39 (h, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

[00273] Enantiômero 288B: EMBR (ES) m/z 391 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,41 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

[00274] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para os Enantiômeros 288A e 288B:

Nº de Enantiômero	HPLC RT (min)	EMBR (ES) m/z	Condições de separação por HPLC
293A	2,1	M+H=392	CHIRALPAK IA-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min
293B	2,5	M+H=392	
297A	1,7	M+H=392	
297B	2,3	M+H=392	
629A	1,48	M+H=473	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min
629B	1,90	M+H=473	

EXEMPLO 2: SÍNTESE DE COMPOSTO 20



[00275] A uma solução de 5-(4-clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-8-

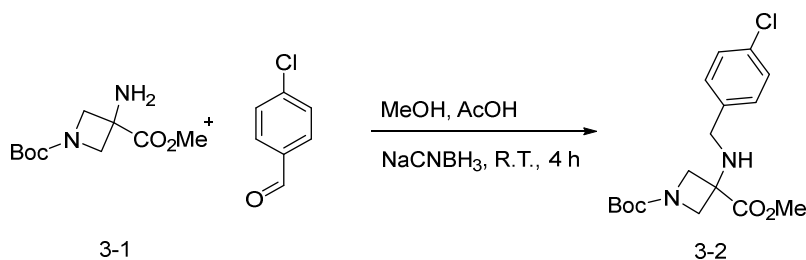
isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (20,5 mg, 0,049 mmol, 1,0 equiv) em THF seco (2 ml) a -78 °C foi adicionado LHMDs (1 M em THF, 54 µl, 0,054 mmol, 1,1 equiv). A mistura foi agitada a -78 °C por 2 min, adicionada a MeI (2 M em éter, 30 µl, 0,059 mmol, 1,2 equiv) na mistura, agitada a -78 °C por 5 min, lentamente aquecida até r.t., e diluída em água e EA. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (40 g de coluna, EtOAc a 0 a 60% em hexanos) para fornecer 9,9 mg (47%) de 5-(4-clorobenzil)-2-(4-fluorofenil)-8-isopropil-7-metil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 430.1 (M+H). RMN de ¹H (Cloroeto de metileno-*d*₂, 400 MHz, ppm) δ 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,06 – 6,91 (m, 2H), 6,46 – 6,37 (m, 2H), 5,29 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,44 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,14 (m, 2H), 4,03 (dd, *J* = 9,8, 8,2 Hz, 2H), 1,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (dd, *J* = 6,9, 5,0 Hz, 6H).

[00276] O seguinte composto foi preparado por métodos análogos ao método descrito para o Composto 20:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
329	M+H=412,1

EXEMPLO 3: SÍNTESE DE COMPOSTO 65

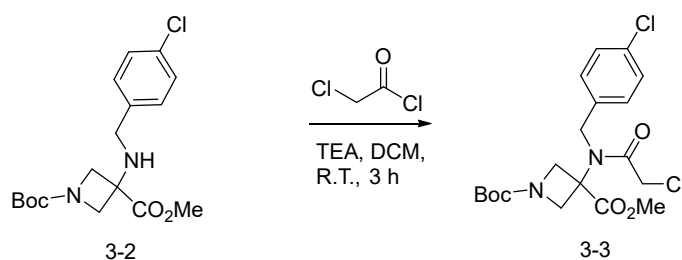
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 3-2



[00277] A uma solução de 3-metil- 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (5,0 g, 21,7 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (50 ml) foi adicionado 4-chlorobenzaldeído (4,5 g, 32,6 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada por 1 h à r.t. A essa mistura foi adicionado NaCNBH₃ (1,4 g, 21,7 mmol, 1,0 equiv) e AcOH (1 ml). Essa mistura continuou a ser agitada por 4

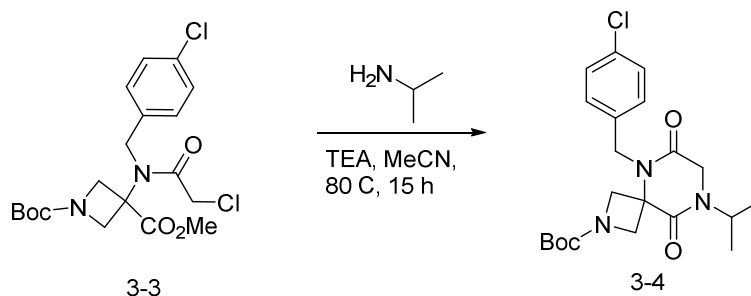
h, concentrada sob pressão reduzida e diluída com DCM (60 ml) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (60 ml). A camada aquosa foi extraída com DCM (25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas através de celite, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em gel de sílica (coluna de 80 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 6,0 g (78%) de 3-metil 3-((4-clorobenzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 355.2 (M+H). RMN de ^1H (Cloreto de metileno- d_2 , 400 MHz, ppm) δ 7,35 (s, 4H), 4,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 3-3



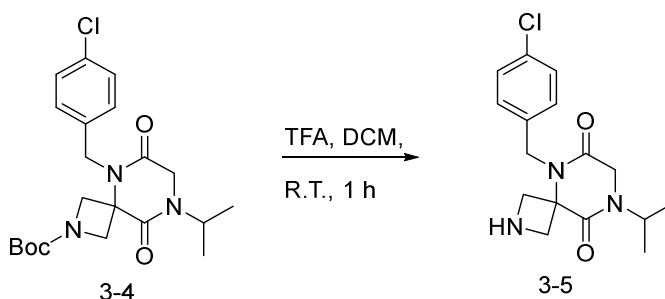
[00278] A uma solução de 3-metil 3-((4-clorobenzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (6,0 g, 16,9 mmol, 1,0 equiv) em DCM (50 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (7,1 ml, 50,7 mmol, 3,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (2,7 ml, 33,8 mmol, 2,0 equiv). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 3 h à r.t. antes de derramar em NH_4Cl aquoso saturado (200 ml). A camada aquosa foi extraída com DCM (100 ml) três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas para render um produto intermediário, 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 431.1 (M+H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 3-4



[00279] A uma solução de 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (16,9 mmol, 1,0 equiv assumindo rendimento de 100%) em ACN (300 ml) foram adicionados isopropilamina (2,9 ml, 33,9 mmol, 2,0 equiv) e TEA (7,1 ml, 50,8 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi aquecida até 80 °C por 15 h, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (80 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 6,5 g (91%) de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila como um sólido colorido. EMBR (ES) m/z 366,1 ($M+H^+Bu$).

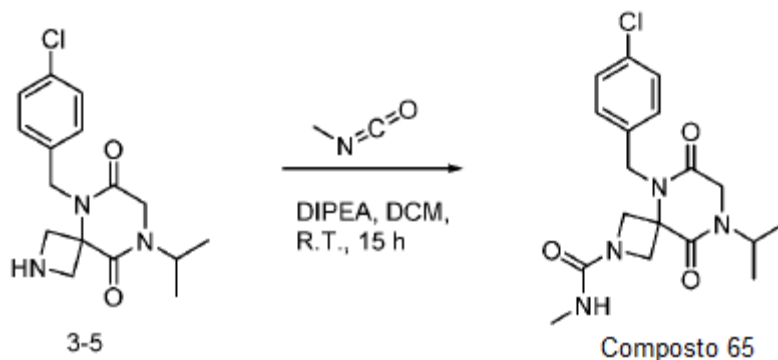
4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 3-5



[00280] A uma solução de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (6,5 g, 15,4 mmol, 1,0 equiv) em DCM (40 ml) foi adicionado TFA (12 ml). A mistura foi agitada por 1 h à r.t, concentrada, diluída com NaHCO_3 aquoso saturado (200 ml) e extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (coluna de 40 g, MeOH a 0 a 50% em DCM) para fornecer 4,1 g (83%) de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona como um sólido branco-sujo. EMBR (ES) m/z 322.1 ($M+H$). RMN de ^1H

(Diclorometano- d_2 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,85 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

5. SÍNTESE DE COMPOSTO 65



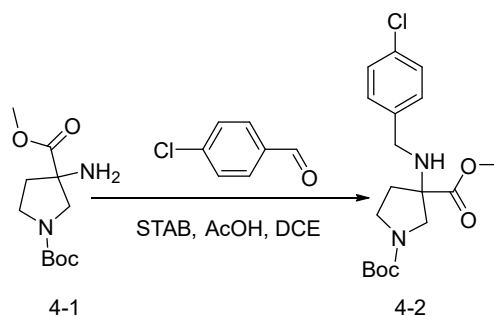
[00281] A uma solução de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (20 mg, 0,062 mmol, 1,0 equiv) em DCM (0,2 ml) foram adicionados DIEA (22 μ l, 0,12 mmol, 2,0 equiv) e isocianato de metila (5,0 mg, 0,093 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada por 15 h à r.t., concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5 μ m C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 70% em água com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para fornecer 8,6 mg (37%) de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-*N*-metil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida como um sólido espumoso branco. EMBR (ES) m/z 379.1 ($M+H$). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,75 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,41 – 4,37 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,07 – 4,04 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[00282] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 65:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
64	$M+H=380,1$
66	$M+H=445,2$
67	$M+H=413,1$
68	$M+H=399,1$
69	$M+H=384,1$
70	$M+H=439,2$

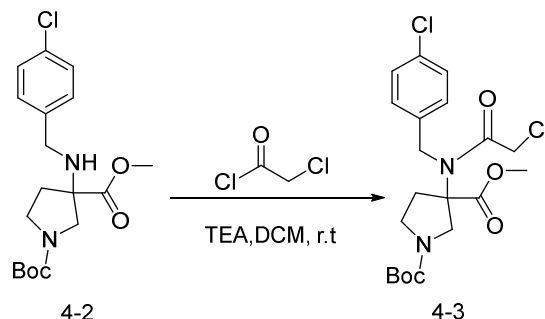
EXEMPLO 4: SÍNTESE DE COMPOSTO 373

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 4-2



[00283] A uma solução de 3-metil 3-aminopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila (1,9 g, 7,78 mmol, 1,0 equiv) em DCE (30 ml) à r.t foram adicionados 4-clorobenzaldeído (1,1 g, 7,83 mmol, 1,0 equiv) e ácido acético (934 mg, 15,55 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada por 10 min à r.t. A essa mistura foi adicionado STAB (2,5 g, 11,80 mmol, 1,50 equiv) em porções. A agitação da mistura continuou por 1,5 h, foi bruscamente arrefecida com água (20 ml) e extraída com DCM (20 ml) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso (20 ml) e salmoura (20 ml), secas com sulfato de sódio anidro, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por HPLC de fase reversa com as seguintes condições: (coluna, C18 gel de sílica; fase móvel, A: água (10 mmol/L NH₄HCO₃), B: ACN, 65% de B a 75% de gradiente B em 20 min; detector, UV 210/254 nm) para render 2,2 g (77%) de 3-metil 3-[[4-clorofenil)metil]amino]pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila como um óleo marrom. EMBR (ES) m/z 313 (M+H-56).

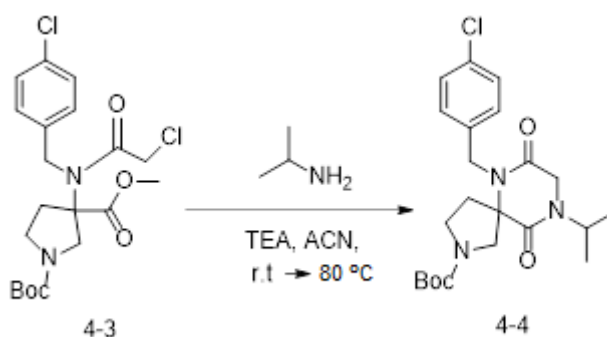
2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 4-3



[00284] A uma solução de 3-metil 3-[[4-clorofenil)metil]amino]pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila (2,28 g, 6,18 mmol, 1,0 equiv) em DCM (30 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados cloreto de 2-

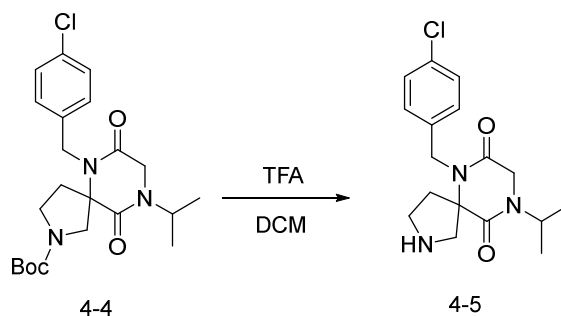
cloroacetila (3,12 g, 27,62 mmol, 4,50 equiv) e TEA (5,63 g, 55,64 mmol, 9,00 equiv). A mistura foi agitada de um dia para o outro à r.t., bruscamente arrefecida com água (20 ml) e extraída com DCM (20 ml) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml) duas vezes, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para render 2,9 g de 3-metil 3-[2-cloro-N-[(4-clorofenil)metil]acetamido]pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila como um óleo marrom. EMBR (ES) m/z 389 (M+H-56).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 4-4



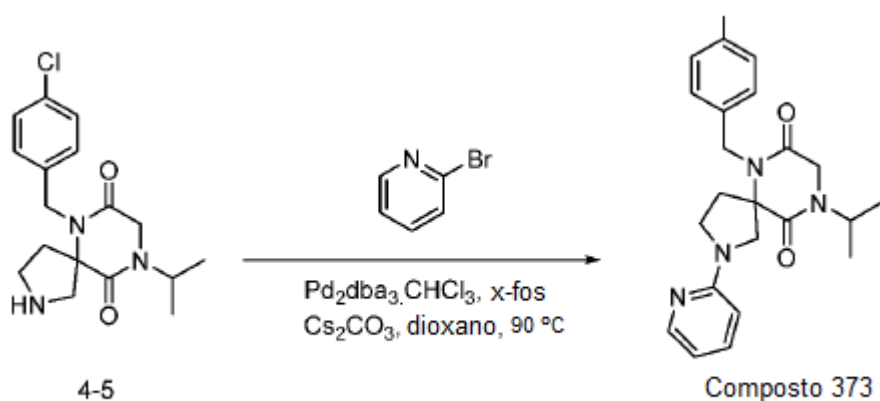
[00285] A uma solução de 3-metil 3-[2-cloro-N-[(4-clorofenil)metil]acetamido]pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila (2,9 g, 6,51 mmol, 1,0 equiv) em ACN (30 ml) à r.t foram adicionados propan-2-amina (1,9 g, 32,14 mmol, 5,00 equiv) e TEA (5,3 g, 8,00 equiv). A mistura foi agitada por 1 h à r.t e, então, aquecida até 80 °C de um dia para o outro. No dia seguinte, a mistura foi resfriada até r.t., concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC de fase reversa com as seguintes condições: coluna, gel de sílica C18; fase móvel, A: água (10 mmol/l de NH₄HCO₃), B: ACN, 20% de B a 25% de gradiente B em 20 min; detector, UV 210/254 nm para render 2,4 g (85%) de 6-[(4-clorofenil)metil]-7,10-dioxo-9-(propan-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila como um sólido marrom. EMBR (ES) m/z 380 (M+H-56).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 4-5



[00286] A uma solução de 6-[(4-clorofenil)metil]-7,10-dioxo-9-(propan-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila (2,4 g, 5,51 mmol, 1,0 equiv) em DCM (30 ml) à r.t foi adicionado TFA (8 ml). A mistura foi agitada por 1 h à r.t. O pH da solução foi ajustado para 9 com hidróxido de sódio (6 N, ~3 ml). A mistura foi diluída em água e extraída com DCM (20 ml) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml) duas vezes, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para render 1,7 g (92%) de 6-[(4-clorofenil)metil]-9-(propan-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona como um sólido marrom. EMBR (ES) m/z 336 (M+H).

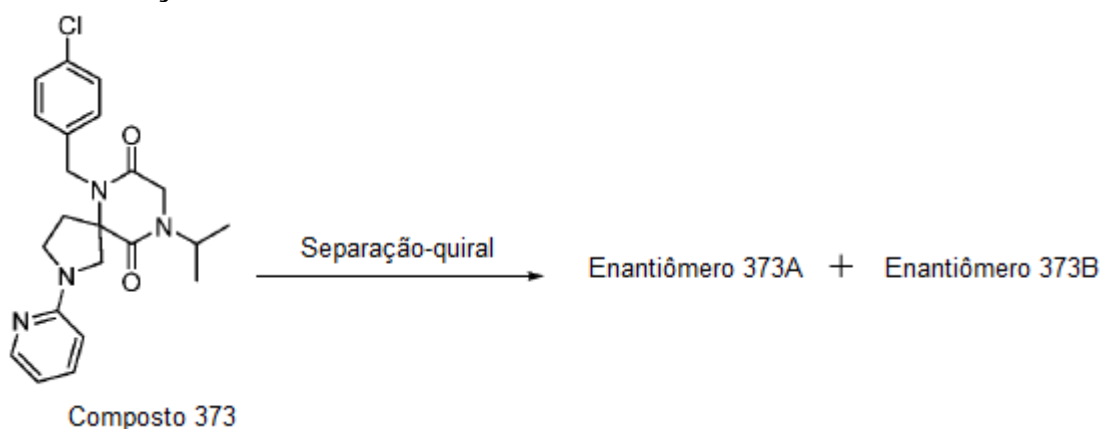
5. SÍNTESE DE COMPOSTO 373



[00287] A uma solução de 2-bromopiridina (200 mg, 1,27 mmol, 1,0 equiv) em dioxano (5 ml) foram adicionados 6-[(4-clorofenil)metil]-9-(propan-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (94 mg, 0,28 mmol, 1,0 equiv), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (62 mg, 0,06 mmol, 0,10 equiv), Xphos (57 mg, 0,12 mmol 0,20 equiv) e Cs₂CO₃ (389 mg, 1,19 mmol, 2,0 equiv) sob nitrogênio.

A mistura foi agitada a 90 °C de um dia para o outro, resfriada até r.t, filtrada para remover sólidos e purificada por HPLC Prep com as seguintes condições (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, XBridge Prep C18 OBD Coluna,, 5 um, 19*150 mm; fase móvel, água (10 mmol/l NH₄HCO₃) e ACN (gradiente de ACN a 39,0% até 53,0% por 8 min); Detector, UV 254 nm para render 15 mg (6%) de 6-[(4-clorofenil)metil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 413 (M+H). RMN de ¹H: (300 MHz, Metanol-*d*₄, ppm): δ 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,9, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (dd, *J* = 6,9, 5,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,54 (m, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,42 (m, 2H), 2,62 – 2,38 (m, 2H), 1,20 (dd, *J* = 6,8, 1,4 Hz, 6H).

6. SEPARAÇÃO DE ENANTIÔMEROS DO COMPOSTO 373



[00288] O composto racêmico 6-[(4-clorofenil)metil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (80 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv) foi separado por HPLC Quiral com as seguintes condições (HPLC Prep-009): Coluna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 um; Fase Móvel A: Hex--HPLC, Fase Móvel B: EtOH-HPLC; Fluidez: 15 ml/min; eluição isocrática por 21 min; 220/254 nm) para render 28,7 mg (36%, primeiro pico eluído) do Enantiômero 373A e 29 mg (segundo pico eluído) do Enantiômero 373B como sólidos brancos. Os dados analíticos quirais (CHIRALPAK IC-3; 0,46

cmx5 cm; 3 µm; Hex (DEA a 0,1%): EtOH=55:45 em 1 ml/min) mostra que o Enantiômero 373A é o primeiro pico eluído (RT 2,2 min) e o Enantiômero 373B é o segundo pico eluído (RT 3,2 min). Enantiômero 373A: EMBR (ES) m/z 413 (M+H). RMN de ¹H: (300 MHz, Metanol-*d*₄, ppm) δ 7,97 (ddd, *J* = 5,2, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,8, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (ddd, *J* = 7,2, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,76 – 4,54 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,42 (m, 2H), 2,62 – 2,38 (m, 2H), 1,20 (dd, *J* = 6,8, 1,4 Hz, 6H).

[00289] Enantiômero 373B: EMBR (ES) m/z 413 (M+H). RMN de ¹H: (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,8, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,61 (dd, *J* = 6,9, 5,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,54 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,42 (m, 2H), 2,62 – 2,38 (m, 2H), 1,20 (dd, *J* = 6,9, 1,4 Hz, 6H).

[00290] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 373:

CONDIÇÕES DE SEPARAÇÃO POR HPLC

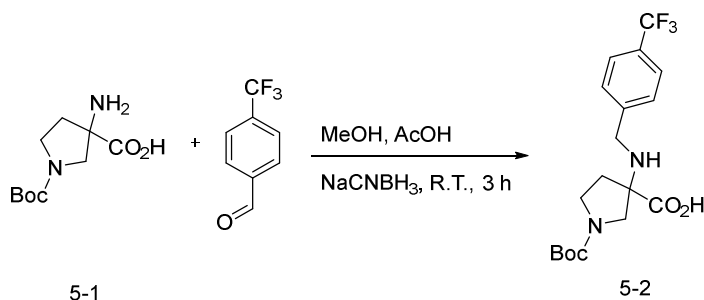
Letra	Condições de HPLC
A	IA Quiral Reparado; 0,46 cmx10 cm; 5 micro; Hex:EtOH=50:50 em 1 ml/min
B	IA Reparado; 0,46 cmx10 cm; 5 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min
C	CHIRALPAK IA-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min
D	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=55:45 em 1 ml/min
E	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min
F	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=70:30 em 1 ml/min
G	CHIRALART Cellulose-SB; 0,46 cmx10 cm; 3 micro; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min
H	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx10 cm; 3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min

Nº de Enantiômero	EMBR (ES) m/z	Tempo de retenção (min)	Condições de Separação por HPLC
375A	M+H=412	3,4	A
375B	M+H=412	4,1	
377A	M+H=427	2,9	D
377B	M+H=427	3,7	
351A	M+H=414	3,0	C
351B	M+H=414	4,9	
353A	M+H=414	3,8	C
353B	M+H=414	5,0	

Nº de Enantiômero	EMBR (ES) m/z	Tempo de retenção (min)	Condições de Separação por HPLC
355A	M+H=427	2,0	E
355B	M+H=427	4,0	
357A	M+H=431	1,7	D
357B	M+H=431	2,3	
359A	M+H=414	2,6	C
359B	M+H=414	3,9	
361A	M+H=443	3,8	B
361B	M+H=443	5,5	
363A	M+H=429	2,6	C
363B	M+H=429	3,6	
365A	M+H=416	2,4	B
365B	M+H=416	3,8	
379A	M+H=393	2,4	E
379B	M+H=393	2,9	
381A	M+H=407	2,1	E
381B	M+H=407	2,5	
383A	M+H=421	3,0	F
383B	M+H=421	3,6	
369A	M+H=419	2,7	D
369B	M+H=419	3,4	
371A	M+H=455	2,8	G
371B	M+H=455	3,7	
385A	M+H=456	1,6	E
385B	M+H=456	3,1	
387A	M+H=437	3,3	H
387B	M+H=437	4,8	

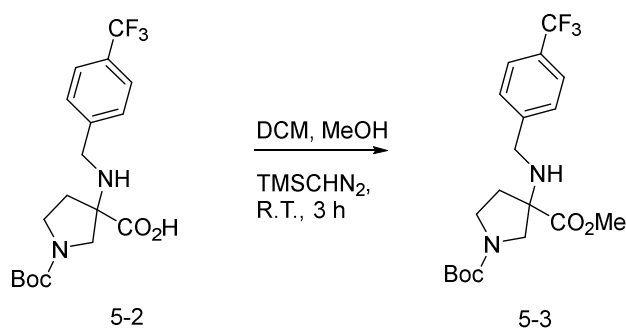
EXEMPLO 5: SÍNTESE DE COMPOSTO 108

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 5-2



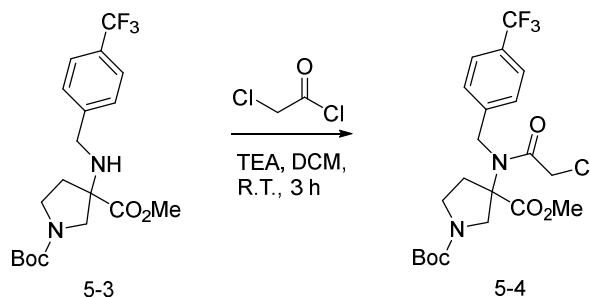
[00291] A uma solução de ácido 3-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (7,0 g, 30,4 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (80 ml) foi adicionado 4-(trifluorometil)benzaldeído (5,6 g, 31,9 mmol, 1,05 equiv). A mistura foi agitada por 1 h à r.t., adicionado NaCNBH₃ (2,9 g, 45,6 mmol, 1,5 equiv) e AcOH (0,5 ml) e agitada por 2 h. A mistura contendo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-3-carboxílico foi usada diretamente na próxima etapa. EMBR (ES) m/z 389.2 (M+H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 5-3



[00292] À solução contendo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((4-(trifluorometil)benzil) amino)pirrolidina-3-carboxílico (30,4 mmol, 1,0 equiv) obtida a partir da reação anterior foram adicionados DCM (100 ml) e (trimetilsilil)diazometano (2 M em hexanos, 45,6 ml, 91,1 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi agitada por 3 h à r.t., adicionado AcOH (5,0 g), concentrada em sílica (30 g) e purificada por cromatografia em gel de sílica (120 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 7,4 g (61% durante as etapas) de 3-metil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butila) como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 403.2 (M+H).

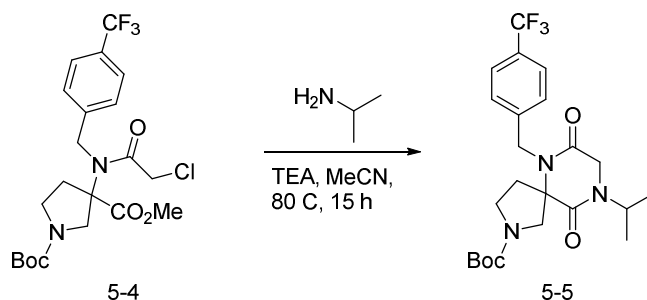
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 5-4



[00293] A uma solução de 3-metil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butila) (7,4 g, 18,4 mmol, 1,0 equiv) em DCM (50 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (7,7 ml, 84,9 mmol, 3,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (2,9 ml, 36,8 mmol, 2,0 equiv). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 3 h à r.t. antes de derramar em NH_4Cl aquoso saturado (200 ml). A camada aquosa foi extraída com DCM (100 ml) três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas para render um produto intermediário, 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)pirrolidina-1,3-

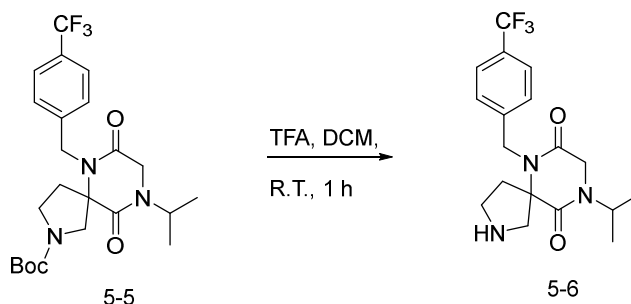
dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 379,1 ($M+H$ -Boc).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 5-5



[00294] A uma solução de 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (18,4 mmol, 1,0 equiv., assumindo 100% de rendimento) em ACN (300 ml) foram adicionados isopropilamina (4,7 ml, 55,1 mmol, 3,0 equiv) e TEA (7,7 ml, 55,1 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi aquecida a 80 °C por 15 h, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (80 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer uma mistura de intermediário contendo 9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila. EMBR (ES) m/z 414,2 ($M+H$ -^tBu).

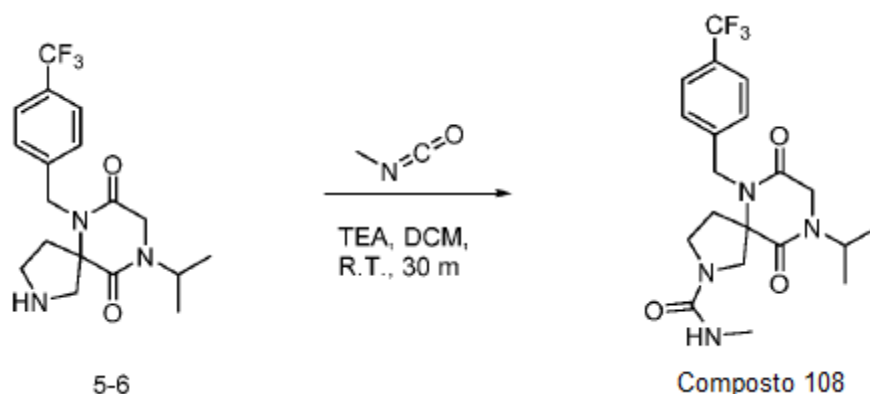
5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 5-6



[00295] A uma solução de 9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila (18,4 mmol, 1,0 equiv) em DCM (40 ml) foi adicionado TFA (20 ml). A mistura foi agitada por 1 h à r.t, concentrada, diluída com NaHCO₃ aquoso saturado (200 ml) e extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (coluna de 40 g, MeOH a 0 a 50% em DCM com TEA a 1%) para fornecer 2,8 g (41% em 3 etapas) de 9-isopropil-

6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona como um sólido. EMBR (ES) m/z 370.2 (M+H). RMN de ^1H (Diclorometano- d_2 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 4,93 – 4,65 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,16 (ddd, $J = 11,3, 8,2, 5,3$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 11,3, 8,1, 6,7$ Hz, 1H), 2,92 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J = 13,6, 8,3, 6,7$ Hz, 1H), 1,98 (ddd, $J = 13,5, 8,0, 5,2$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

6. SÍNTESE DE COMPOSTO 108



[00296] A uma solução de 9-Isopropil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv) em DCM (2 ml) foram adicionados TEA (27 mg, 0,27 mmol, 2,0 equiv) e isocianato de metila (15 mg, 0,27 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada por 30 min à r.t., concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5 micron C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min.) para fornecer 49 mg (85%) de 9-isopropil-*N*-metil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida como um sólido espumoso branco. EMBR (ES) m/z 327.2 (M+H). RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,49 – 2,33 (m, 2H), 1,24 (dd, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 6H).

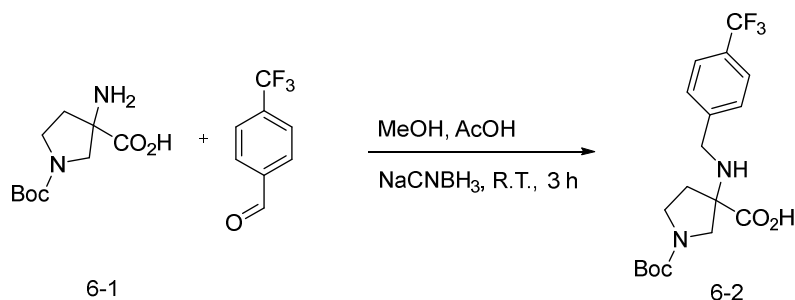
[00297] Os seguintes compostos foram preparados por métodos

análogos ao método descrito para o Composto 108:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
107	M+H=413,2
109	M+H=489,2
1	M+H=467,2
110	M+H=428,2
111	M+H=490,2
112	M+H=469,2
113	M+H=490,2
114	M+H=493,2
115	M+H=507,2
116	M+H=441,2
117	M+H=455,2
118	M+H=453,2
119	M+H=407
120	M+H=379
121	M+H=393
122	M+H=419
123	M+H=455

EXEMPLO 6: SÍNTESE DE COMPOSTO 76

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 6-2



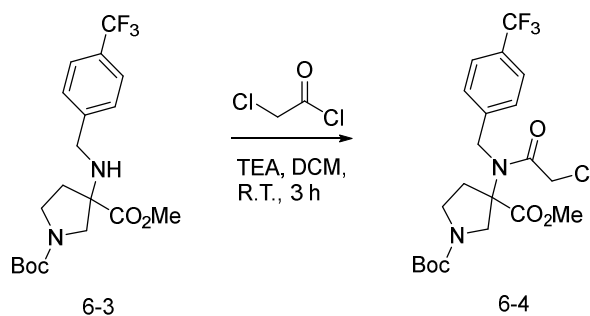
[00298] A uma solução de ácido 3-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (7,0 g, 30,4 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (80 ml) foi adicionado 4-(trifluorometil)benzaldeído (5,6 g, 31,9 mmol, 1,05 equiv) e a mistura foi agitada por 1 h à r.t. A essa mistura foi adicionado NaCNBH₃ (2,9 g, 45,6 mmol, 1,5 equiv) e AcOH (0,5 ml). A mistura foi agitada por 2 h à r.t. para render uma solução contendo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-3-carboxílico, que foi usado na próxima reação sem trabalho. EMBR (ES) m/z 389.2 (M+H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 6-3



[00299] À solução contendo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((4-(trifluorometil)benzil) amino)pirrolidina-3-carboxílico (30,4 mmol, 1,0 equiv) da etapa anterior foram adicionados DCM (100 ml) e (trimetilsilil)diazometano (2 M em hexanos, 45,6 ml, 91,1 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi agitada por 3 h à r.t., bruscamente arrefecida com AcOH (5 g), concentrada em 30 g de SiO₂ e purificada por cromatografia em gel de sílica (120 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 7,4 g (61% durante 2 etapas) de 3-metil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butila) como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 403.15 (M+H).

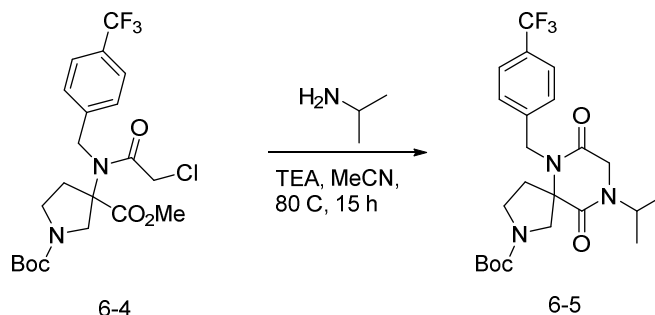
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 6-4



[00300] A uma solução de 3-metil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butila) (7,4 g, 18,4 mmol, 1,0 equiv) em DCM (50 ml) a 0 °C foram adicionados TEA (7,7 ml, 84,9 mmol, 3,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (2,9 ml, 36,8 mmol, 2,0 equiv). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 3 h à r.t. A reação foi derramada em solução aquosa saturada de NH₄Cl (200 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (100 ml) três vezes. As

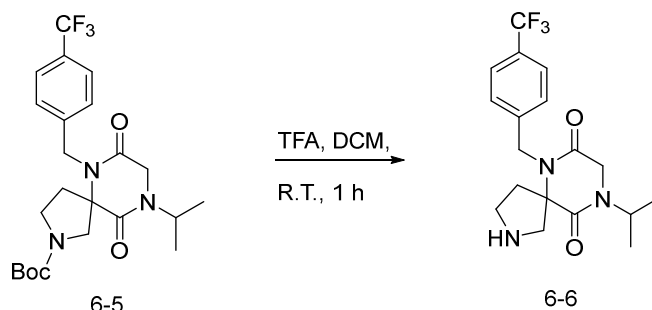
camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas para render um produto intermediário, 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido) pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 379,1 ($M+H\text{-Boc}$).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 6-5



[00301] A uma solução de 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (18,4 mmol, 1,0 equiv., assumindo 100% de rendimento) em ACN (300 ml) foram adicionados isopropilamina (4,7 ml, 55,1 mmol, 3,0 equiv) e TEA (7,7 ml, 55,1 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi aquecida a 80 ° C por 15 h, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (80 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer um produto intermediário, 9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila como um sólido colorido. EMBR (ES) m/z 414,15 ($M+H\text{-}^t\text{Bu}$).

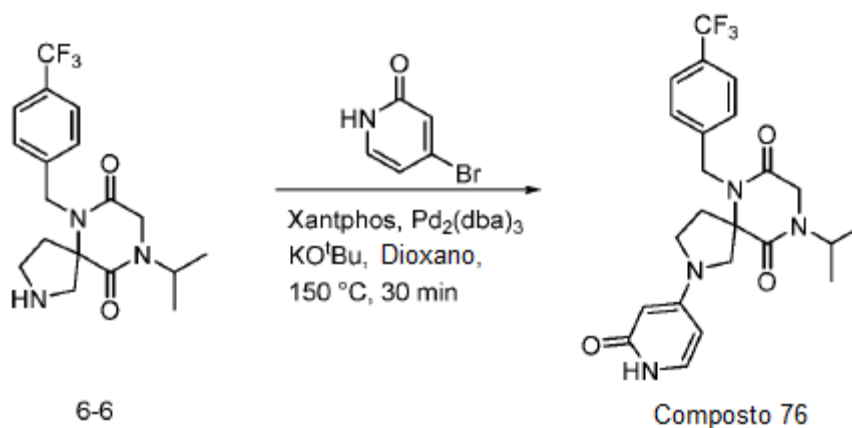
5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 6-6



[00302] A uma solução de 9-isopropil-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila (18,4 mmol, 1,0 equiv) da etapa anterior em DCM (40 ml) foi

adicionado TFA (20 ml). A mistura foi agitada por 1 h à r.t, concentrada, diluída com NaHCO₃ saturado (200 ml) e extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (coluna de 40 g, MeOH a 0 a 50% em DCM com TEA a 1%) para fornecer 2,8 g (41% em 3 etapas) de 9-isopropil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona como um sólido pegajoso escuro. EMBR (ES) m/z 370.2 (M+H). RMN de ¹H (Diclorometano-*d*₂, 400 MHz, ppm) δ 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 4,93 – 4,65 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,16 (ddd, *J* = 11,3, 8,2, 5,3 Hz, 1H), 3,00 (ddd, *J* = 11,3, 8,1, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,45 (ddd, *J* = 13,6, 8,3, 6,7 Hz, 1H), 1,98 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

6. SÍNTESE DE COMPOSTO 76



[00303] A uma mistura de 9-isopropil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv), *terc*-butóxido de potássio (61 mg, 0,54 mmol, 4,0 equiv), Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,014 mmol, 0,1 equiv) e xantphos (16 mg, 0,027 mmol, 0,2 equiv) combinados em um frasco de micro-ondas de 5 (5 ml) foram adicionados 4-bromopiridin-2(1*H*)-ona (47 mg, 0,27 mmol, 2,0 equiv) e dioxano (2 ml). A mistura foi selada e aquecida a 150 °C no reator de micro-ondas por 30 min, filtrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5 µm C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido

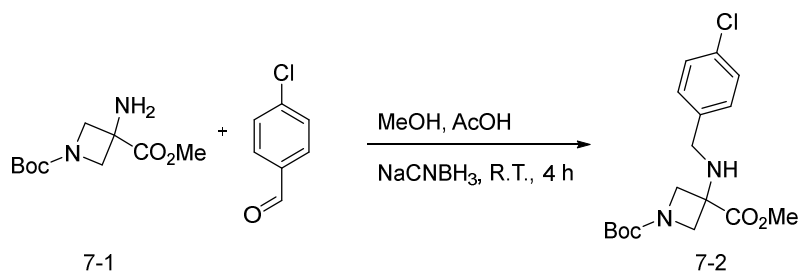
fórmico a 0,1% em 40 min) para proporcionar 4,8 mg (8%) de 9-isopropil-2-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona como um sólido espumoso. EMBR (ES) m/z 463.2 (M+H). RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 400 MHz, ppm) δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 2H), 4,23 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,57 – 3,49 (m, 2H), 2,67 – 2,46 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

[00304] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 76:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
127	M+H=412
128	M+H=413
129	M+H=427
71	M+H=414
72	M+H=461,2
73	M+H=448,2
74	M+H=414
75	M+H=427
92	M+H=431
77	M+H=475,2
78	M+H=416
79	M+H=414
80	M+H=443
81	M+H=429
82	M+H=399,1
83	M+H=439,2
84	M+H=427,2
85	M+H=425,2
86	M+H=443,2
93	M+H=441,2
94	M+H=441,1
87	M+H=443,2
95	M+H=438,2
96	M+H=438,2
97	M+H=456,1
98	M+H=456,2
88	M+H=472,2
89	M+H=490,2
90	M+H=472,1
91	M+H=490,1

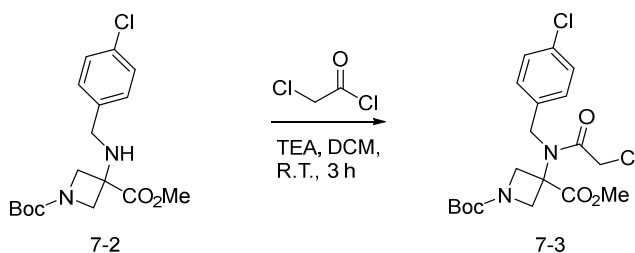
EXEMPLO 7: SÍNTESE DE COMPOSTO 49

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 7-2



[00305] A uma solução de 3-metil- 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (5,0 g, 21,7 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (50 ml) foi adicionado 4-chlorobenzaldeído (4,5 g, 32,6 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada por 1 h à r.t. À mistura foram adicionados NaCNBH₃ (1,4 g, 21,7 mmol, 1,0 equiv) e AcOH (1 ml). A mistura continuou a ser agitada por 4 h, concentrada sob pressão reduzida e particionada entre DCM (60 ml) e bicarbonato de sódio saturado (60 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas através de celite, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em gel de sílica (coluna de 80 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 6,0 g (78%) de 3-metil 3-((4-clorobenzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 355.2 (M+H). RMN de ¹H (Cloroeto de metileno-*d*₂, 400 MHz, ppm) δ 7,35 (s, 4H), 4,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

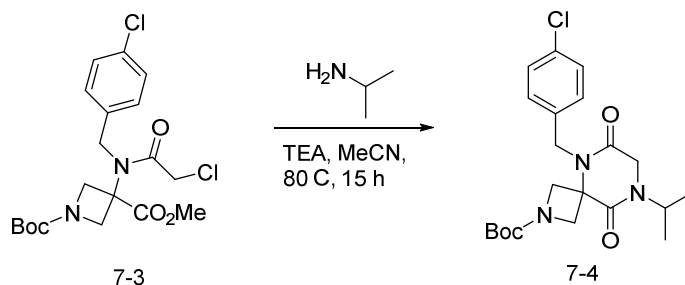
2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 7-3



[00306] A uma solução de 3-metil 3-((4-clorobenzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (6,0 g, 16,9 mmol, 1,0 equiv) em DCM (50 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (7,1 ml, 50,7 mmol, 3,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (2,7 ml, 33,8 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada por 3 h à r.t e derramada em solução aquosa saturada de NH₄Cl (200

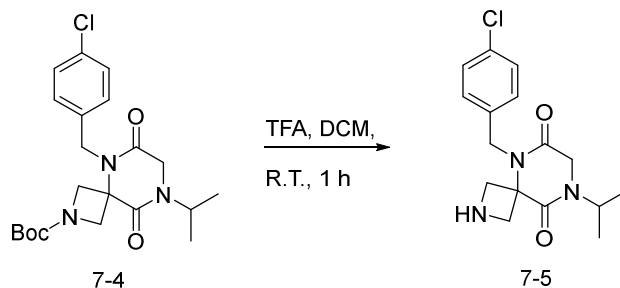
ml). A camada aquosa foi extraída com DCM (100 ml) três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas para render um produto intermediário, 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 431.1 ($M+H$).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 7-4



[00307] A uma solução de 3-metil 3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (16,9 mmol, 1,0 equiv) em ACN (300 ml) foram adicionados isopropilamina (2,9 ml, 33,9 mmol, 2,0 equiv) e TEA (7,1 ml, 50,8 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi aquecida a 80 °C por 15 h, resfriada até r.t., concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (80 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 6,5 g (91%) de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila como um sólido colorido. EMBR (ES) m/z 366,1 ($M+H-t\text{Bu}$).

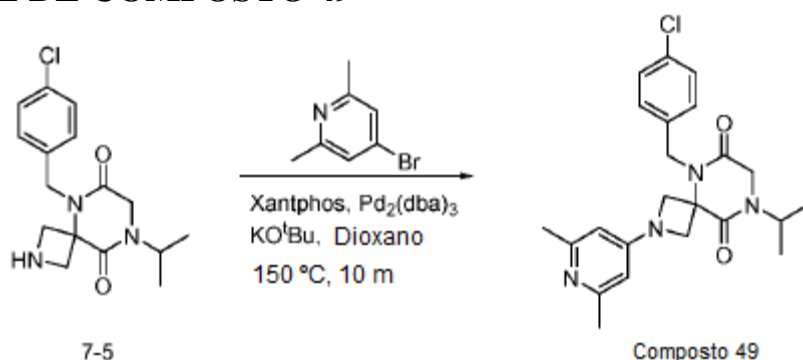
4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 7-5



[00308] A uma solução de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (6,5 g, 15,4 mmol, 1,0 equiv) em DCM (40 ml) foi adicionado TFA (12 ml). A mistura foi agitada por 1 h à r.t, concentrada, diluída com NaHCO_3 saturado (200 ml) e

extraída com DCM três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (coluna de 40 g, MeOH a 0 a 50% em DCM) para fornecer 4,1 g (83%) de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona como um sólido branco-sujo. EMBR (ES) m/z 322.1 (M+H). RMN de ^1H (Diclorometano- d_2 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,85 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

5. SÍNTESE DE COMPOSTO 49



[00309] A uma mistura de 5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (50 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv), *tert*-butóxido de potássio (70 mg, 0,62 mmol, 4,0 equiv), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0,008 mmol, 0,05 equiv), e xantphos (9 mg, 0,016 mmol, 0,1 equiv) combinados em um frasco de micro-ondas (5 ml) foram adicionados 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (58 mg, 0,31 mmol, 2,0 equiv) e dioxano (2 ml). A mistura foi selada, aquecida a 150 °C no reator de micro-ondas por 10 min, filtrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5 μm C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para proporcionar 7,1 mg (10%) de 5-(4-clorobenzil)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-8-isopropil-2,5,8-triazaespiro[3.5]nonano-6,9-diona como um sólido espumoso branco. EMBR (ES) m/z 427.15 (M+H). RMN de ^1H (Cloroeto de metileno- d_2 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,84 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 9,5, 1,1$ Hz, 2H), 4,25 (dd, $J = 9,5, 1,1$ Hz, 2H), 4,06 (s,

2H), 2,57 (s, 6H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

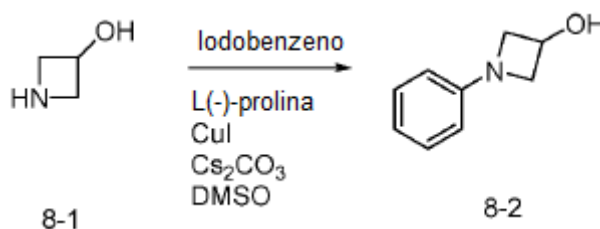
[00310] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 49:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
2	M+H=398
3	M+H=416
4	M+H=432
5	M+H=432
6	M+H=399,1
7	M+H=399
8	M+H=399
9	M+H=413
10	M+H=413
11	M+H=400
12	M+H=400
13	M+H=413,1
14	M+H=413,1
15	M+H=413,1
16	M+H=413
17	M+H=417
18	M+H=417
19	M+H=400
21	M+H=402,2
22	M+H=405,1
23	M+H=400
24	M+H=400
25	M+H=400
26	M+H=402,2
27	M+H=424,1
28	M+H=415,1
29	M+H=449,1
30	M+H=393,2
31	M+H=447,2
32	M+H=405,1
33	M+H=405,1
34	M+H=439,1
35	M+H=457,2
36	M+H=443,1
37	M+H=442,1
38	M+H=456,2
39	M+H=473,1
40	M+H=448,1
41	M+H=388,1
42	M+H=429,3
43	M+H=419,1
44	M+H=419,1
45	M+H=404,1
46	M+H=433,2
47	M+H=461,1
48	M+H=449,1
50	M+H=434,1
51	M+H=430,2
52	M+H=416,1
53	M+H=468,1
54	M+H=443,1

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
55	M+H=414,2
56	M+H=434,1
57	M+H=444,1
58	M+H=484,2
59	M+H=472,2
60	M+H=434,1
61	M+H=434,1
62	M+H=498,2
63	M+H=424,2

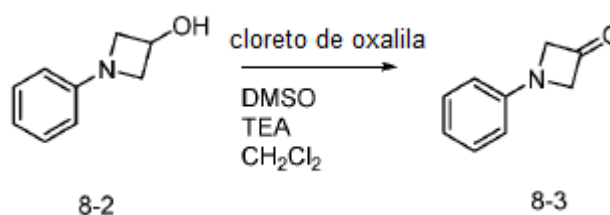
EXEMPLO 8: SÍNTESE DE COMPOSTO 142

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 8-2



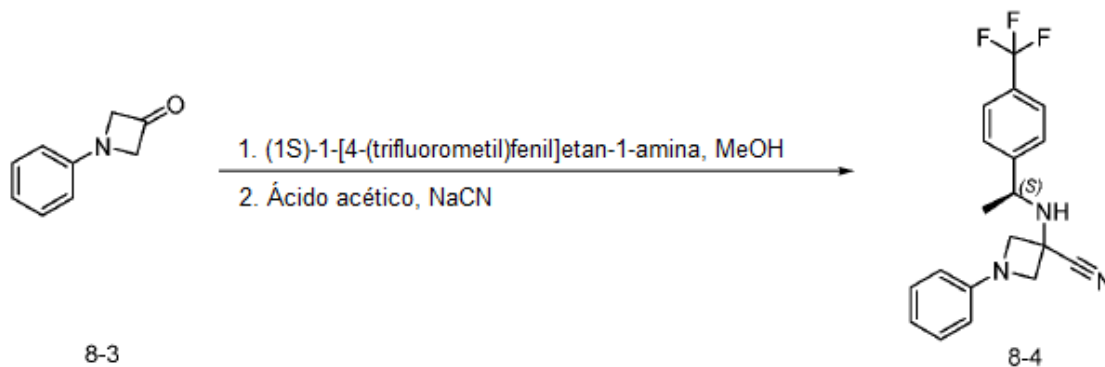
[00311] Uma mistura de cloridrato de azetina-3-ol (1,3 g, 11,9 mmol, 1,0 equiv), *L*(-)- prolina (0,55 g, 4,8 mmol, 0,4 equiv), iodeto de cobre (I) (0,45 g, 2,4 mmol, 0,2 equiv) e carbonato de cézio (9,7 g, 29,7 mmol, 2,5 equiv) combinados em um frasco com um septo que foi purgado com nitrogênio a vácuo 3 vezes. A esse recipiente foi adicionado iodobenzeno (2,0 ml, 18 mmol, 1,5 equiv) e DMSO seco (30 ml). A mistura foi aquecida a 90 °C por 15 h, diluída em água e extraída com EA três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, evaporadas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (40 g, 60 5 µm, acetato de etila a 0 a 100% em gradiente de hexano por 14 min) para render 1,6 g (90%) de 1-fenilazetidin-3-ol como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 150 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Cloreto de Metileno-*d*₂) δ 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,55 – 6,49 (m, 2H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,71 – 3,65 (m, 2H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 8-3



[00312] A uma solução de cloreto de oxalila (1,5 ml, 17 mmol, 1,7 equiv) em DCM seco (15 ml) foi adicionado DMSO (2,4 ml, 34 mmol, 3,3 equiv) por gotejamento a -78 °C. A mistura foi agitada por 10 min a -78 °C, seguida de adição de 1-fenilazetidin-3-ol (1,5 g, 10,3 mmol, 1,0 equiv) em DCM seco (15 ml) por gotejamento e agitada por 1 h. A essa mistura a -78 °C foi adicionado TEA (10,0 ml, 71,9 mmol, 7,0 equiv). A mistura continuou a agitar por 1 h a -78 °C, foi diluída com bicarbonato de sódio saturado e extraída com DCM três vezes. As extrações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio, filtradas, evaporadas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (40 g, 60 um, acetato de etila a 0 a 10% em gradiente de hexano por 28 min) para render 0,96 g (63%) de 1-fenilazetidin-3-ona como um óleo amarelo claro. EMBR (ES) m/z 148 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,36 – 7,29 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 6,69 – 6,63 (m, 2H), 4,70 (s, 4H).

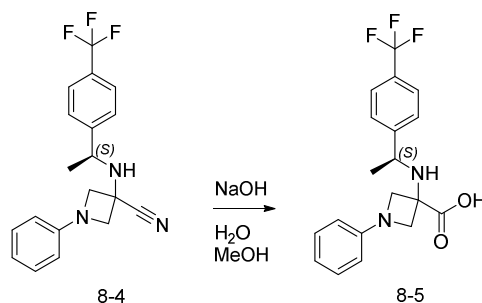
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 8-4



[00313] 1-Fenilazetidin-3-ona (0,31 g, 2,1 mmol, 1,0 equiv) e (1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-amina (0,44 g, 2,3 mmol, 1,1 equiv) foram combinados em MeOH seco (3 ml) e a mistura foi aquecida a 60 °C por 1 h. A essa mistura resfriada até 0 °C foram adicionados ácido acético (0,13 ml, 2,3 mmol, 1,1 equiv) e cianeto de sódio (0,11 g, 2,3 mmol, 1,1 equiv) sequencialmente. A mistura foi aquecida a 60 °C por 15 h, diluída em água e extraída com EA três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, evaporadas e purificadas por

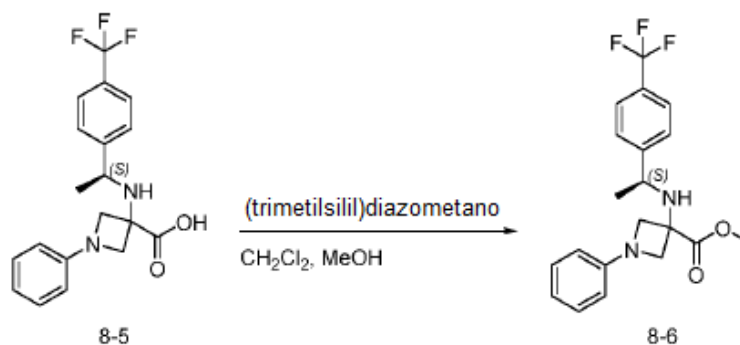
cromatografia em gel de sílica (12 g, 60 µm, acetato de etila a 0 a 20% em hexanos, gradiente por 22 min) para render 0,46 g (62%) de (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)azetidina-3-carbonitrila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 346 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,42 – 6,38 (m, 2H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,26 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,92 – 3,88 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 8-5



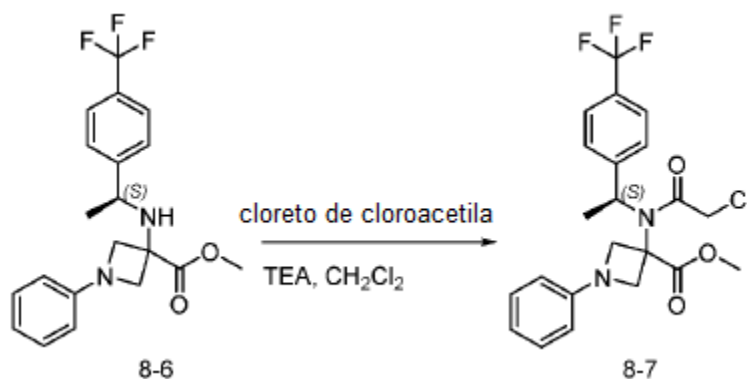
[00314] A uma solução de (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) amino) azetidina-3-carbonitrila (0,20 g, 0,58 mmol, 1,0 equiv) em MeOH seco (2 ml) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (1 N, 1,2 ml, 1,2 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi aquecida a 100 °C por 15 h, resfriada até r.t., neutralizada com HCl (1 M, 1,2 ml, 1,2 mmol, 2,0 equiv) e extraída com EA duas vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para render 89 mg (42%) de ácido (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) amino)azetidina-3-carboxílico como um sólido amarelo pálido.

5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 8-6



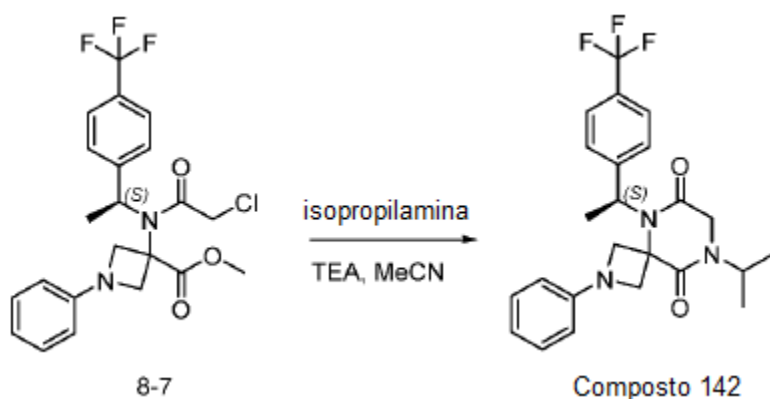
[00315] A uma solução de ácido (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)azetidina-3-carboxílico (89 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de DCM (1 ml) e metanol (1 ml) foi adicionado (trimetilsilil)diazometano em hexanos (2 M, 0,37 ml, 0,74 mmol, 3,0 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada à r.t. por 2 h, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (12 g, 60 microns, acetato de etila a 0 a 30% em hexanos, gradiente por 22 min) para render 79 mg (86%) de (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) amino)azetidina-3-carboxilato de metila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 379 (M+H).

6. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 8-7



[00316] A uma solução de (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) amino)azetidina-3-carboxilato de metila (79 mg, 0,21 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) foram adicionados TEA (0,18 ml, 1,2 mmol, 6,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (0,067 ml, 0,84 mmol, 4,0 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada por 30 min à r.t., diluída com bicarbonato de sódio saturado e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para render 140 mg de (*S*)-3-(2-cloro-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamido)-1-fenilazetidina-3-carboxilato de metila como um óleo vermelho. EMBR (ES) m/z 455 (M+H).

7. SÍNTESE DE COMPOSTO 142



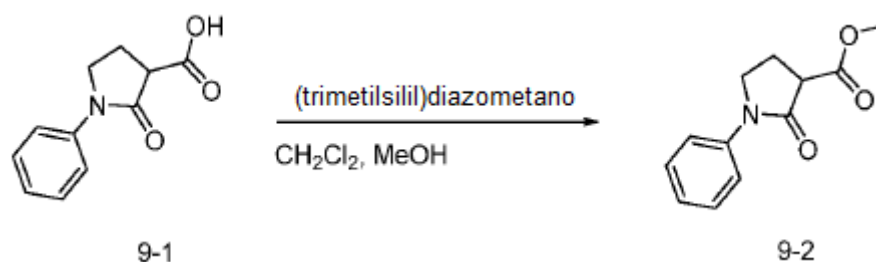
[00317] A uma solução de (*S*)-3-(2-cloro-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) acetamido)-1-fenilazetidina-3-carboxilato de metila (0,21 mmol, 1,0 equiv) em ACN seco (7,5 ml) foram adicionadas trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol, 4,5 equiv) e isopropilamina (0,053 ml, 0,62 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi aquecida a 80 °C por 15 h, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 19 mg (20% em 2 etapas) de (*S*)-8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona. EMBR (ES) *m/z* 446 (*M*+*H*). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 6,49 – 6,44 (m, 2H), 5,74 – 5,65 (m, 1H), 4,73 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

[00318] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 142:

Nº de Composto	EMBR (ES) <i>m/z</i>
138	<i>M</i> + <i>H</i> =447,2
139	<i>M</i> + <i>H</i> =427,2
140	<i>M</i> + <i>H</i> =446,2
141	<i>M</i> + <i>H</i> =446,2

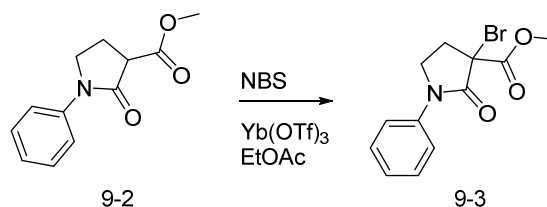
EXEMPLO 9: SÍNTESE DE COMPOSTO 327

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 9-2



[00319] A solução de ácido 1-fenil-2-oxo-3-pirrolidina carboxílico (0,95 g, 4,6 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de DCM (10 ml) e MeOH (10 ml) resfriado a 0 °C foi adicionado (trimetilsilil)diazometano em hexanos (2 M, 7,0 ml, 14 mmol, 3,0 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada por 30 min à r.t., concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (24 g, acetato de etila a 0 a 10% em hexanos, gradiente por 11,5 min) para render 1,02 g (100%) de 2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metila como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 220 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 – 3,63 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H).

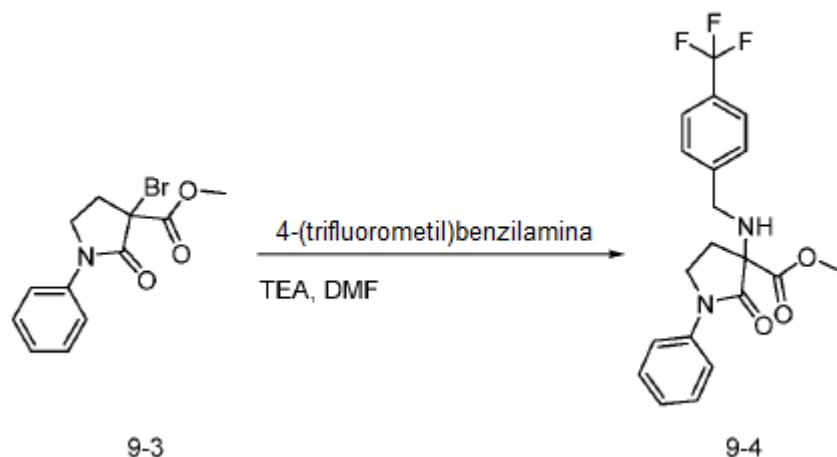
2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 9-3



[00320] A uma mistura de 2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metila (0,30 g, 1,4 mmol, 1,0 equiv) e trifluorometanossulfonato de itérbio (III) (0,255 g, 0,41 mmol, 0,30 equiv) em EA (9 ml) foi adicionado NBS (0,244 g, 1,4 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi agitada por 30 min à r.t., concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (24 g, Acetato de etila a 0 a 30% em hexanos, gradiente por 11,5 min) para render 408 mg (100%) de 3-bromo-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metila como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 298 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 4H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,72 –

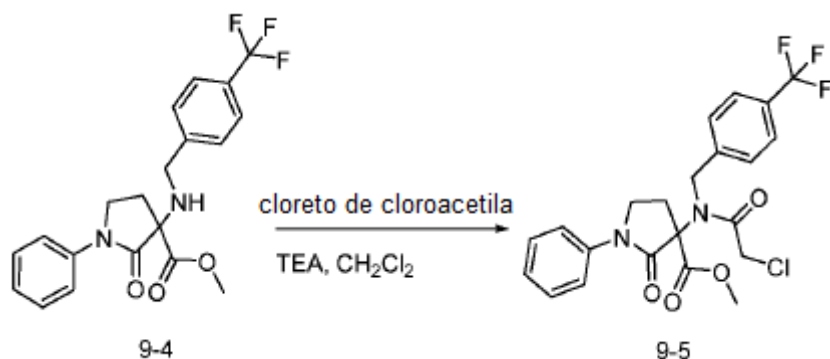
2,64 (m, 1H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 9-4



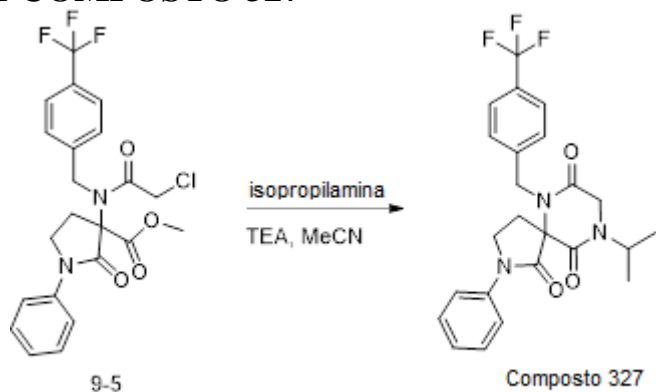
[00321] A uma solução de 3-bromo-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato (0,113 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv) em DMF (1 ml) foram adicionados TEA (0,21 ml, 1,5 mmol, 4,0 equiv) e 4-(trifluorometil)benzilamina (0,11 ml, 0,76 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada por 15 min à r.t., aquecida a 50 °C por 1 h, diluída em água e extraída com EA três vezes. As extrações orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com salmoura, secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas, purificadas por cromatografia em gel de sílica (12 g, 60 um, acetato de etila a 0 a 40% em hexanos, gradiente por 22 min) e purificadas novamente por cromatografia em gel de sílica (12 g, 60 um, acetato de etila a 0 a 30% em hexanos, gradiente por 22 min) para render 24 mg (16%) de 2-oxo-1-fenil-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 393 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,81 – 3,69 (m, 5H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 9-5



[00322] A uma solução de 2-oxo-1-fenil-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino) pirrolidina-3-carboxilato de metila (0,024 g, 0,061 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) foram adicionados TEA (0,051 ml, 0,36 mmol, 6,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (0,022 ml, 0,24 mmol, 4,0 equiv). A mistura foi agitada por 15 horas. A essa mistura foram adicionados TEA adicional (0,051 ml, 0,36 mmol, 6,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (0,022 ml, 0,24 mmol, 4,0 equiv) duas vezes. A mistura foi agitada por 15 minutos, diluída com dicloroetano (2 ml), aquecida a 83 °C de um dia para o outro, resfriada até r.t., diluída com bicarbonato de sódio saturado e extraída com DCM três vezes. As extrações orgânicas combinadas foram, então, lavadas uma vez com salmoura, secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para render 29 mg (quantitativo) de 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metila como um sólido marrom. EMBR (ES) m/z 469 ($M+H$).

5. SÍNTESE DE COMPOSTO 327

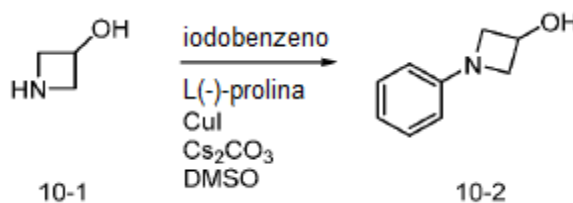


[00323] A uma solução de 3-(2-cloro-*N*-(4-

(trifluorometil)benzil)acetamido)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metila (29 mg, 0,079 mmol, 1,0 equiv) em ACN (4 ml) foram adicionados TEA (0,067 ml, 0,48 mmol, 7,8 equiv) e isopropilamina (0,027 ml, 0,32 mmol, 6,3 equiv). A mistura foi aquecida a 80 °C por 1 h, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 15 mg (20%) de 9-isopropil-2-fenil-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-1,7,10-triona como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 460 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 2H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 6H).

EXEMPLO 10: SÍNTESE DE COMPOSTO 328

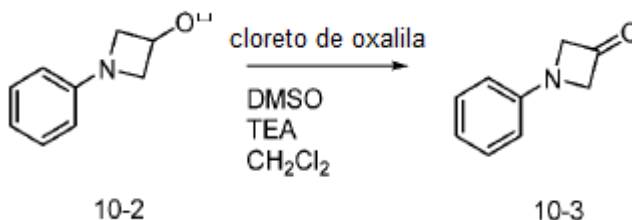
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 10-2



[00324] Cloridrato de azetidin-3-ol (1,3 g, 11,9 mmol, 1,0 equiv), *L*(-)-prolina (0,55 g, 4,8 mmol, 0,4 equiv), iodeto de cobre (I) (0,45 g, 2,4 mmol, 0,2 equiv) e carbonato de cério (9,7 g, 29,7 mmol, 2,5 equiv) foram combinados em um frasco com um septo que foi, então, purgado com nitrogênio a vácuo 3 vezes. A esse recipiente foi adicionado iodobenzeno (2,0 ml, 18 mmol, 1,5 equiv) e sulfóxido de metila seco (30 ml). A mistura foi aquecida a 90 °C por 15 h, diluída em água e extraída com EA três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, evaporadas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (40 g, 60 μm , acetato de etila a 0 a 100% em gradiente de hexano por 14 min) para render 1,6 g (90%) de 1-fenilazetidin-3-ol como um óleo incolor transparente.

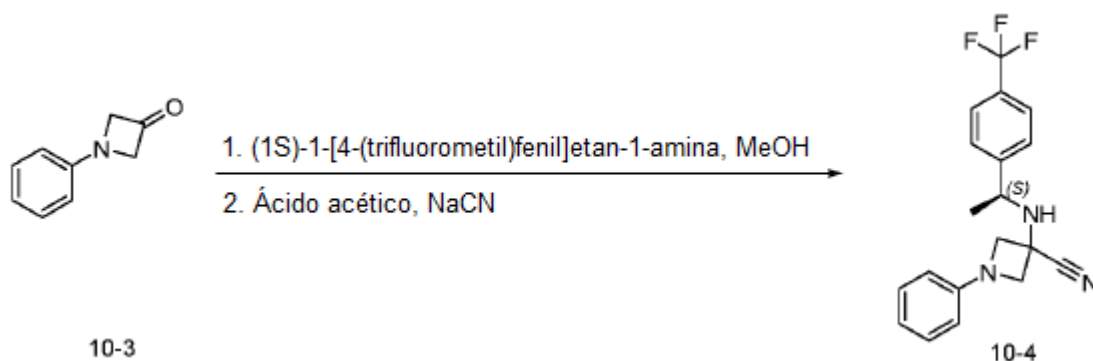
EMBR (ES) m/z 150 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,55 – 6,49 (m, 2H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,71 – 3,65 (m, 2H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 10-3



[00325] A uma solução de cloreto de oxalila (1,5 ml, 17 mmol, 1,7 equiv) em DCM seco (15 ml) foi adicionado DMSO (2,4 ml, 34 mmol, 3,3 equiv) por gotejamento a -78°C . A mistura foi agitada por 10 min a -78°C e adicionado 1-fenilazetidin-3-ol (1,5 g, 10,3 mmol, 1,0 equiv) em DCM seco (15 ml) por gotejamento, agitada por 1 h, adicionado TEA (10,0 ml, 71,9 mmol, 7,0 equiv), continuou a agitar por 1 h a -78°C , diluída com bicarbonato de sódio saturado e extraída com DCM três vezes. As extrações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio, filtradas, evaporadas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (40 g, 60 μm , acetato de etila a 0 a 10% em gradiente de hexano por 28 min) para render 0,96 g (63%) de 1-fenilazetidin-3-ona como um óleo amarelo claro. EMBR (ES) m/z 148 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,36 – 7,29 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 6,69 – 6,63 (m, 2H), 4,70 (s, 4H).

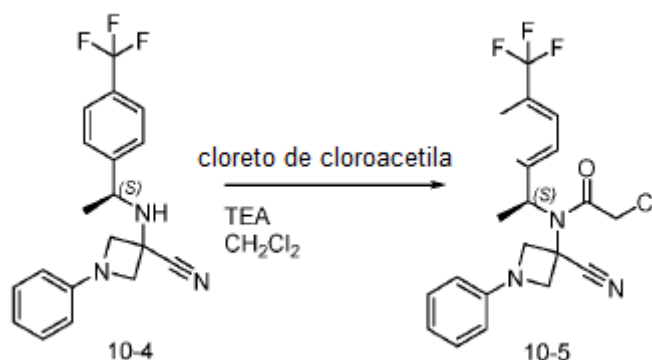
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 10-4



[00326] 1-Fenilazetidin-3-ona (0,31 g, 2,1 mmol, 1,0 equiv) e (1S)-1-

[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-amina (0,44 g, 2,3 mmol, 1,1 equiv) foram combinados em MeOH seco (3 ml) e a mistura foi aquecida a 60 °C por 1 h. A essa mistura resfriada até 0 °C foram adicionados ácido acético (0,13 ml, 2,3 mmol, 1,1 equiv) e cianeto de sódio (0,11 g, 2,3 mmol, 1,1 equiv) sequencialmente. A mistura foi aquecida a 60 °C por 15 h, diluída em água e extraída com EA três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, evaporadas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (12 g, 60 µm, acetato de etila a 0 a 20% em hexanos, gradiente por 22 min) para render 0,46 g (62%) de (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)azetidina-3-carbonitrila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) *m/z* 346 (*M*+*H*). RMN de ¹H (400 MHz, Cloreto de Metileno-*d*₂) δ 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,42 – 6,38 (m, 2H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,26 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,92 – 3,88 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

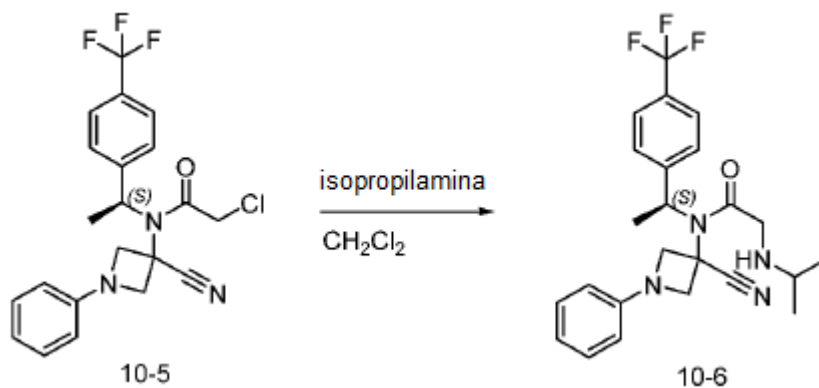
4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 10-5



[00327] A uma solução de (*S*)-1-fenil-3-((1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)azetidina-3-carbonitrila (0,272 g, 0,787 mmol, 1,0 equiv) em DCM (3 ml) foram adicionados TEA (0,33 ml, 2,4 mmol, 3,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (0,12 ml, 1,6 mmol, 2,0 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada por 15 min. A essa mistura foram adicionados TEA adicional (0,33 ml, 2,4 mmol, 3,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (0,12 ml, 1,6 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada por 30 min., diluída com bicarbonato de sódio

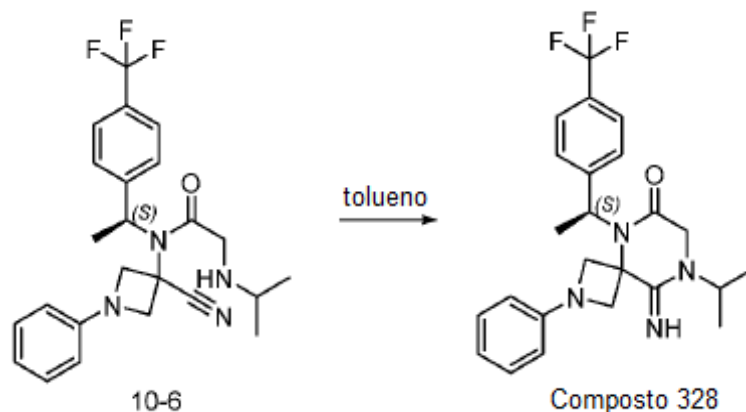
saturado e extraída com DCM duas vezes. As extrações combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para render 332 mg (100%) de (*S*)-2-cloro-*N*-(3-ciano-1-fenilazetidin-3-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida como um óleo vermelho. EMBR (ES) *m/z* 422 (*M*+*H*). RMN de ¹H (400 MHz, Cloreto de Metileno-*d*₂) δ 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 6,45 – 6,41 (m, 2H), 5,19 – 5,11 (m, 1H), 4,49 – 4,45 (m, 1H), 4,42 – 4,39 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 3H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 10-6



[00328] A uma solução de (*S*)-2-cloro-*N*-(3-ciano-1-fenilazetidin-3-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (0,332 g, 0,787 mmol, 1,0 equiv) em DCM seco (3 ml) foi adicionada isopropilamina (3,4 ml, 39 mmol, 50 equiv). A mistura foi agitada por 3 dias à r.t., concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (12 g, 60 um, metanol a 0 a 10% em diclorometano, gradiente por 22 min.) para render 314 mg (90%) de (*S*)-*N*-(3-ciano-1-fenilazetidin-3-il)-2-(isopropilamino)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) acetamida como um óleo amarelo ligeiramente transparente. EMBR (ES) *m/z* 445 (*M*+*H*). RMN de ¹H (400 MHz, Cloreto de Metileno-*d*₂) δ 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,43 – 6,39 (m, 2H), 5,90 – 5,80 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,28 – 1,21 (m, 6H).

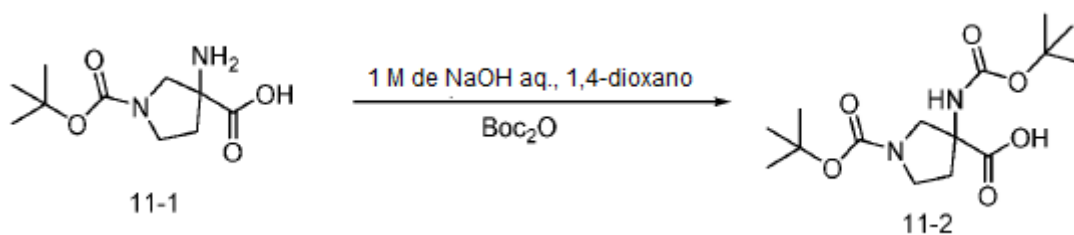
6. SÍNTESE DE COMPOSTO 328



[00329] A uma solução de (*S*)-*N*-(3-Ciano-1-fenilazetidin-3-il)-2-(isopropilamino)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (54 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv) em tolueno seco (0,5 ml) foi aquecido até 150 °C no reator de micro-ondas por 30 min. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 28 mg (52%) de (*S*)-9-imino-8-isopropil-2-fenil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-ona como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 445 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 6,89 – 6,82 (m, 1H), 6,56 – 6,48 (m, 2H), 5,73 – 5,61 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 2H), 4,32 – 4,14 (m, 5H), 1,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,46 – 1,39 (m, 6H).

EXEMPLO 11: SÍNTESE DE COMPOSTO 332

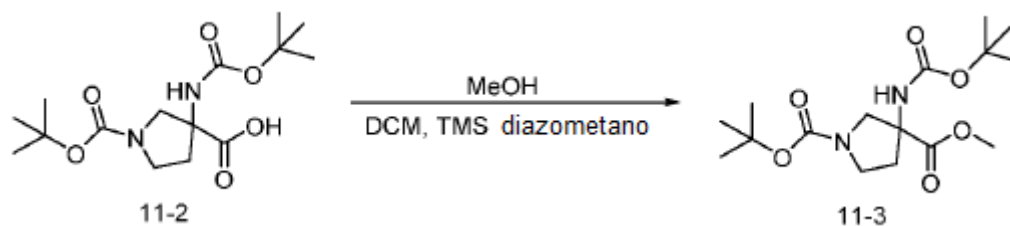
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 11-2



[00330] A uma solução de ácido 3-amino-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico racêmico (2,00 g, 8,69 mmol) em NaOH (1 M, 15 ml) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (3,79 g,

17,37 mmol, 2,0 equiv.) em 1,4-dioxano (15 ml). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 18 h. O pH foi ajustado para 3 usando HCl aquoso 3 M, e a mistura resultante foi extraída duas vezes com EA (volume total = 125 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida para fornecer ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-3-carboxílico (2,93 g, 7,98 mmol, 92% de rendimento) como uma espuma pegajosa que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional. EMBR (APCI) m/z 329,1 (M-H). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,51 (dd, $J = 20,3, 11,4$ Hz, 1H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,39 (s, 18H).

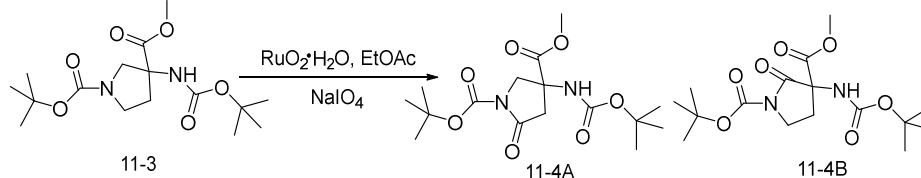
2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 11-3



[00331] A uma solução de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-3-carboxílico (2,93 g, 7,98 mmol) em uma mistura de DCM (40 ml) e MeOH (20 ml) foi adicionado (diazometil)trimetilsilano (11,97 ml de 2,0 M em hexanos, 23,95 mmol, 3,0 equiv.) em porções. A solução resultante foi agitada à r.t. por 30 minutos, bruscamente arrefecida com ácido acético glacial (1 ml) até a emissão de gás cessar e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi dissolvido em DCM (100 ml) e lavado com K_2CO_3 aquoso 2 M (25 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, concentrada e purificada com gel de sílica usando EA / Hex a 30 % para render 2,12 g (77%) de 3-metil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butila) como um sólido pegajoso incolor. EMBR (APCI) m/z 245,2 (M+H) (perda de Boc). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,57

– 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,30 (m, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,41 – 1,32 (m, 18H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS 11-4A E 11-4B



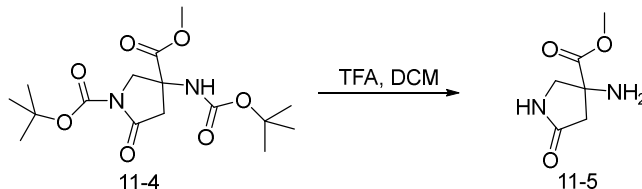
[00332] Essa etapa seguiu o método publicado em *Chem. Pharm. Bull.* 42(8) 1.302 a 1.306, 1995. A uma mistura de óxido de rutênio hidratado (386 mg, 2,90 mmol, 0,5 equiv.) e periodato de sódio (6,21 g, 29,04 mmol, 5,0 equiv.) em um frasco de fundo redondo (250 ml) foram adicionados água (25 ml) e 3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metila (2,00 g, 5,81 mmol, 1,0 equiv.) em EA (25 ml). A mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente por 3 h, diluída com EA adicional (50 ml) e filtrada através de celite. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída uma vez com EA (50 ml). As fases orgânicas foram combinadas e diluídas com MeOH (5 ml). A solução preta resultante foi agitada à r.t. por 30 minutos e filtrada novamente através de celite. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo sólido restante foi purificado com gel de sílica usando EA / Hex a 30% para fornecer 1,44 g (69%) de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metila (11-4A) e 437 mg (21%) de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metila (11-4B), ambos visualizados em TLC com coloração de KMnO_4 .

[00333] Caracterização de Intermediário 11-4A: EMBR (APCI) m/z 203,1 (M+H) (perda de Boc e perda de terc-butila). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 4,21 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 17,5, 0,8$ Hz, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

[00334] Caracterização de Intermediário 11-4B: EMBR (APCI) m/z

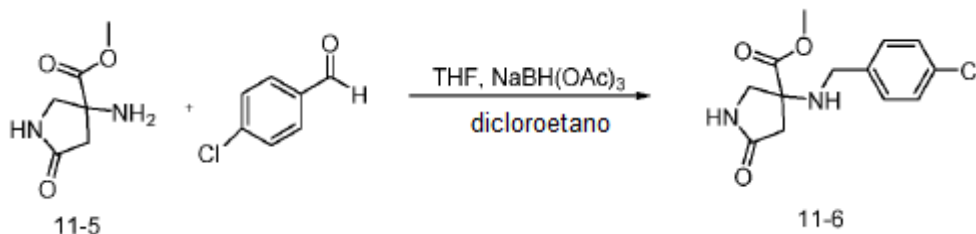
203,1 (M+H) (perda de Boc e perda de *tert*-butila). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 3,94 – 3,74 (m, 5H), 2,63 (ddd, $J = 13,4, 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 2,42 (dt, $J = 13,5, 9,2$ Hz, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 11-5



[00335] A uma solução de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil) 3-metila (916 mg, 2,56 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (5 ml). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 30 minutos. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e secos sob alto vácuo para fornecer 692 mg (rendimento quantitativo) de 3-amino-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila como sal TFA sem purificação adicional. EMBR (APCI) m/z 159,1 (M+H).

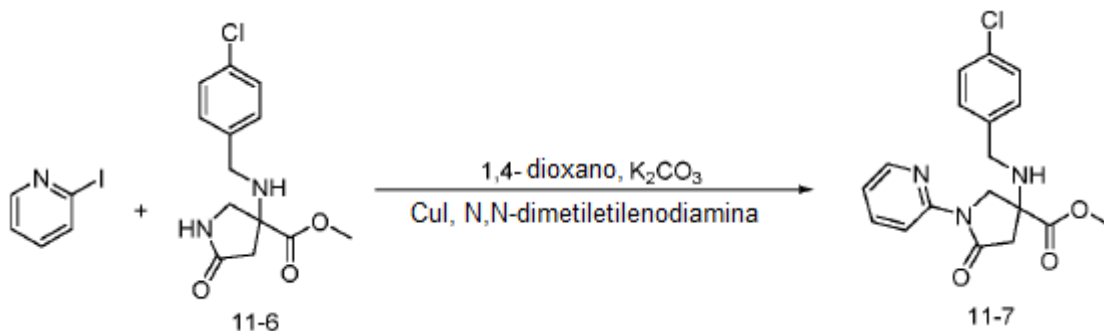
5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 11-6



[00336] A uma mistura de sal TFA de 3-amino-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila (692 mg, 2,55 mmol) e *p*-clorobenzaldeído (1,07 g, 7,63 mmol, 3,0 equiv.) em uma mistura de THF (30 ml) e dicloroetano (10 ml) agitada por 15 minutos foi adicionado $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,69 g, 12,71 mmol, 5,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 1 h, durante esse período de tempo uma solução homogênea foi observada. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo restante foi particionada entre DCM (60 ml) e NaHCO_3 aquoso saturado (60 ml). A fase aquosa foi extraída com DCM (25 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, filtradas através de celite e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo

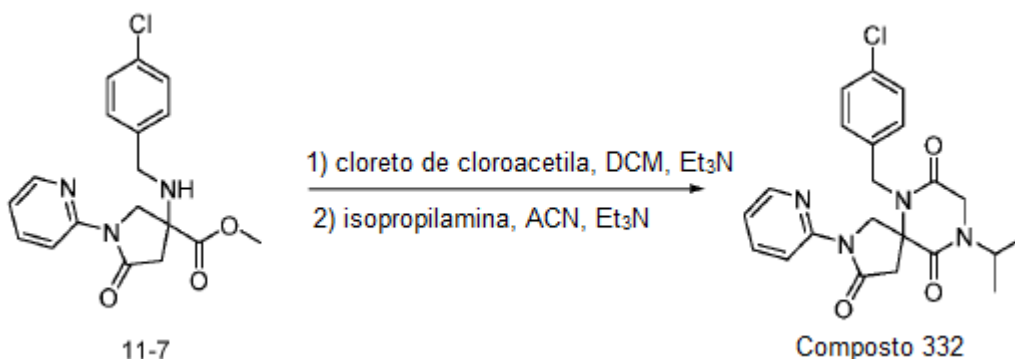
restante foi purificado com gel de sílica usando um gradiente de EA / Hex a 0% a 100% como eluente para fornecer 548 mg (76%) de 3-((4-clorobenzil)amino)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila. EMBR (APCI) m/z 159,1 (M+H).

6. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 11-7

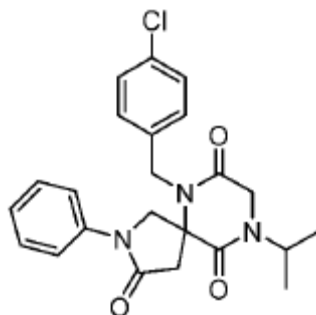


[00337] A uma mistura de CuI (25 mg, 0,13 mmol, 0,5 equiv.) e K_2CO_3 (143 mg, 1,03 mmol, 4,0 equiv.) foram adicionados 3-((4-clorobenzil)amino)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila (73 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) em 1,4-dioxano anidro (2 ml), 2-iodopiridina (41 μl , 0,39 mmol, 1,5 equiv.) e N,N-dimetiletilenodiamina (13 μl , 0,13 mmol, 0,5 equiv.) sequencialmente. A mistura resultante foi lavada com nitrogênio, selada e aquecida a 115 °C em um banho de óleo por 18 h. A reação foi filtrada através de um filtro de seringa, concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa usando ACN / água a 10% a 100% (ambos com ácido fórmico a 0,1%; coluna de 5 microns Phenomenex Gemini C18) para fornecer 59 mg (62%) de 3-((4-clorobenzil)amino)-5-oxo-1-(piridin-2-il)pirrolidina-3-carboxilato de metila. EMBR (APCI) m/z 360,1 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,40 – 8,23 (m, 2H), 7,79 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (ddd, $J = 7,3, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 11,7, 0,7$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 17,2, 0,7$ Hz, 1H).

7. SÍNTESE DE COMPOSTO 332



[00338] A uma solução de 3-((4-clorobenzil)amino)-5-oxo-1-(piridin-2-il)pirrolidina-3-carboxilato de metila (59 mg, 0,16 mmol) em DCM (3 ml) foi adicionado Et₃N (229 µl, 1,64 mmol, 10,0 equiv.). À solução resultante resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado cloreto de cloroacetila (131 µl, 1,64 mmol, 10,0 equiv.) por gotejamento. O banho de gelo foi removido e a mistura resultante foi agitada à r.t. por 30 min, diluída com DCM (20 ml), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (15 ml), seca com sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. Ao resíduo restante dissolvido em ACN (3 ml) foram adicionados Et₃N (229 µl, 1,64 mmol, 10,0 equiv.) e isopropilamina (140 µl, 1,64 mmol, 10,0 equiv.). A solução resultante foi aquecida em um tubo vedado a 100 °C em um banho de óleo por 45 minutos, resfriada até r.t., concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa usando ACN a 10% a 100% / água (ambos com ácido fórmico a 0,1%; coluna de 5 microns Phenomenex Gemini C18) e por gel de sílica usando EA a 50% / Hex como eluente para fornecer 32 mg (46%) de 6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(piridin-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-3,7,10-triona como um sólido branco. EMBR (APCI) *m/z* 427,2 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,31 – 8,22 (m, 2H), 7,78 (ddd, *J* = 8,5, 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 7,13 (ddd, *J* = 7,3, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 6H).

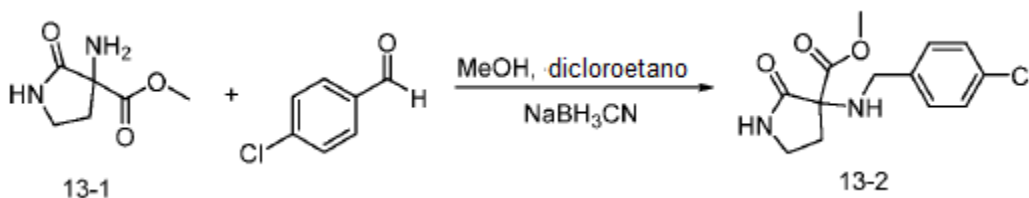
EXEMPLO 12: SÍNTESE DE COMPOSTO 331

Composto 331

[00339] Um método análogo ao Exemplo 11 foi usado com a exceção que iodobenzeno foi usado na etapa 6 em vez de 2-iodopiridina.

EXEMPLO 13: SÍNTESE DE COMPOSTO 330**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 13-1**

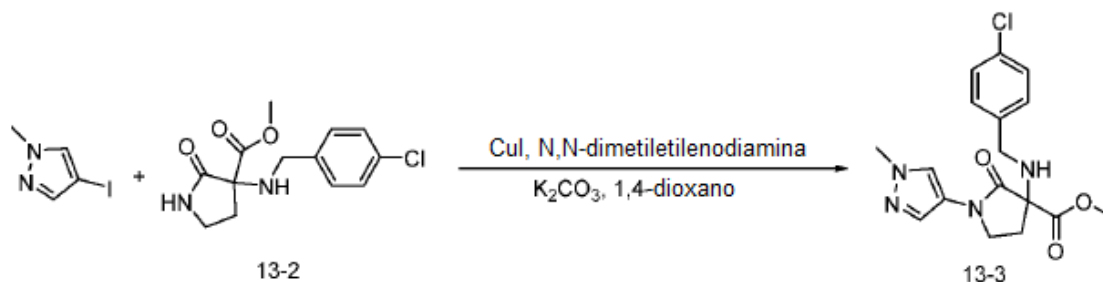
[00340] A uma solução de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 3-metila (437 mg, 1,22 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado TFA (5 ml). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 30 minutos, seca sob pressão reduzida e concentrada para fornecer 330 mg (rendimento quantitativo) de 3-amino-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila como o sal TFA. EMBR (APCI) m/z 159,1 ($M+H$).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 13-2

[00341] A uma mistura de sal TFA de 3-amino-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila (330 mg, 1,22 mmol) e *p*-clorobenzaldeído (513 mg, 3,65 mmol, 3,0 equiv.) em uma mistura de dicloroetano (5 ml) e MeOH (5 ml) agitada à r.t. por 15 minutos e adicionado NaBH_3CN (229 mg, 3,65 mmol, 3,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 18 h. À mistura

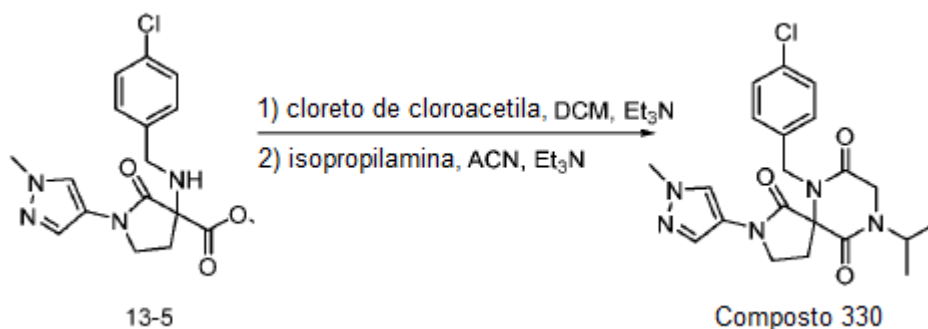
foi adicionado *p*-clorobenzaldeído adicional (513 mg, 3,65 mmol, 3,0 equiv.) e NaBH₃CN (229 mg, 3,65 mmol, 3,0 equiv.). A mistura foi aquecida em um banho de óleo a 65 °C por 2 h, evaporada *in vacuo* e particionada entre EA (40 ml) e NaHCO₃ aquoso saturado (40 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EA adicional (30 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida e purificadas com cromatografia em gel de sílica usando um EA / Hex (0 a 100%) para fornecer 258 mg (75%) de 3-((4-clorobenzil)amino)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila. EMBR (APCI) *m/z* 283,1 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,37 – 7,15 (m, 4H), 3,74 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 2,59 (ddd, *J* = 13,4, 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 13,4, 8,7, 7,5 Hz, 1H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 13-3

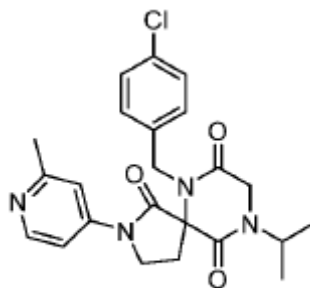


[00342] A uma mistura de CuI (6 mg, 0,033 mmol, 0,2 equiv.), 4-iodo-1-metil-1H-pirazol (41 mg, 0,195 mmol, 1,2 equiv.) e K₂CO₃ (90 mg, 0,651 mmol, 4,0 equiv.) foram adicionados 3-((4-clorobenzil)amino)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila (46 mg, 0,163 mmol, 1,0 equiv.) em 1,4-dioxano anidro (2 ml) e N,N-dimetiletlenodiamina (4 µl, 0,033 mmol, 0,2 equiv.). A mistura resultante foi lavada com nitrogênio, selada e aquecida em um banho de óleo a 115 °C por 18 h, resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de um filtro para seringa e purificada com HPLC de fase reversa usando ACN / água a 10% a 100% (ambos com ácido fórmico a 0,1%; coluna de 5 microns Phenomenex Gemini C18) para fornecer 8 mg (14%) de 3-((4-clorobenzil)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila. EMBR (APCI) *m/z* 363,2 (M+H).

4. SÍNTESE DE COMPOSTO 330

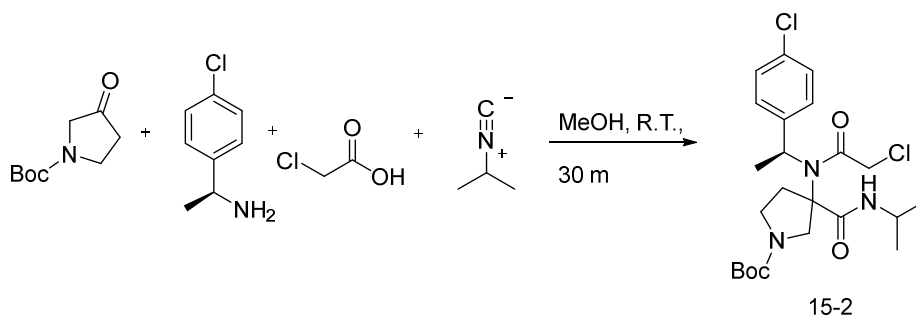


[00343] A uma solução de 3-((4-clorobenzil)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de metila (8 mg, 0,022 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado Et₃N (31 µl, 0,22 mmol, 10,0 equiv.). À solução resultante resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado cloreto de cloroacetila (18 µl, 0,22 mmol, 10,0 equiv.) por gotejamento e o banho de gelo foi removido após o término da adição. A mistura resultante foi agitada à r.t. por 30 minutos, diluída com DCM (10 ml), lavada uma vez com NaHCO₃ aquoso saturado (10 ml), seca com sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. O resíduo restante foi dissolvido em ACN (1 ml). À mistura foram adicionados Et₃N (62 µl, 0,44 mmol, 20,0 equiv.) e isopropilamina (38 µl, 0,44 mmol, 20,0 equiv.) sequencialmente. A solução resultante foi aquecida em um tubo vedado a 100 °C em um banho de óleo por 45 min, resfriada até r.t., evaporada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa usando ACN a 10% a 100% / água (ambos com ácido fórmico a 0,1%; coluna de 5 microns Phenomenex Gemini C18) para fornecer 5 mg (53%) de 6-(4-clorobenzil)-9-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-1,7,10-triona. EMBR (APCI) m/z 430,2 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 4,84 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,68 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 4H), 3,70 (td, *J* = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 2,82 (ddd, *J* = 14,0, 8,4, 2,6 Hz, 1H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 1,23 (dd, *J* = 10,0, 6,8 Hz, 6H).

EXEMPLO 14: SÍNTESE DE COMPOSTO 333

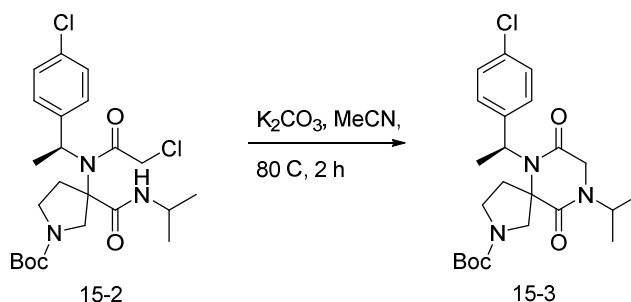
Composto 333

[00344] Um método análogo ao Exemplo 13 foi usado com a exceção que 4-iodo-2-metilpiridina foi usado na etapa 4 em vez de 4-iodo-1-metil-1H-pirazol.

EXEMPLO 15: SÍNTESE DE COMPOSTO 389**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 15-2**

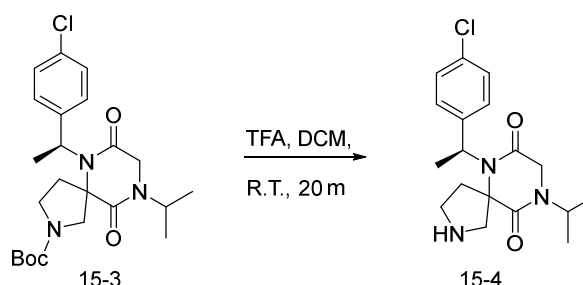
[00345] A uma solução de (*S*)-1-(4-clorofenil)etan-1-amina (2,4 ml, 16,7 mmol, 1,0 equiv) e 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (3,1 g, 16,7 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (16 ml) foram adicionados 2-isocianopropano (1,6 ml, 16,7 mmol, 1,0 equiv) e ácido cloroacético (1,6 g, 16,7 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi agitada por 30 min, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica para fornecer 3,2 g (39%) de 3-(2-cloro-*N*-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)acetamido)-3-(isopropilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila como uma mistura de diastereômeros. EMBR (ES) *m/z* 486.2 (*M*+*H*).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 15-3



[00346] A uma solução de 3-(2-cloro-N-((S)-1-(4-clorofenil)etil)acetamido)-3-(isopropilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (3,2 g, 6,6 mmol, 1,0 equiv) em ACN (20 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,9 g, 6,6 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi aquecida até 80 °C por 2 h, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (80 g, EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 1,0 g (34%) de 6-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *tert*-butila como uma mistura de diastereômeros. EMBR (ES) m/z 394,15 (M+H-^tBu).

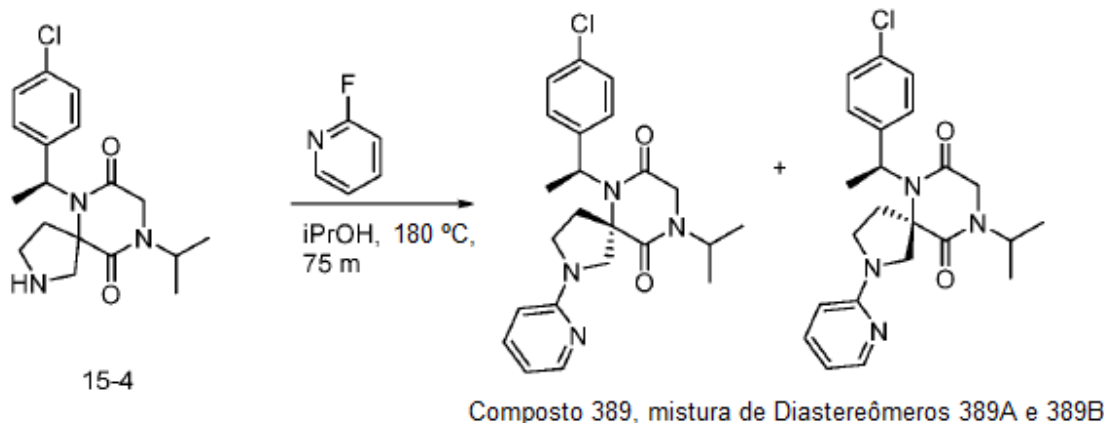
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 15-4



[00347] A uma solução de 6-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-9-isopropil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *tert*-butila (1,0 g, 2,2 mmol, 1,0 equiv) em DCM (5,0 ml) foi adicionado TFA (5 ml). A mistura foi agitada por 20 min, concentrada, diluída com NaHCO₃ aquoso saturado (200 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (coluna de 24 g, MeOH a 0 a 40% em DCM) para fornecer 380 mg (49%) de 6-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-9-isopropil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-

diona como uma mistura de diastereômeros. EMBR (ES) m/z 350.2 (M+H).

4. SÍNTESE DE COMPOSTO 389 (DIASTEREÔMEROS 389A E 389B)



[00348] A uma mistura de 6-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-9-isopropil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (190 mg, 0,54 mmol, 1,0 equiv) e 2-fluoropiridina (132 mg, 1,4 mmol, 2,5 equiv) em um frasco de micro-ondas foi adicionado IPA (3 ml). A mistura foi aquecida a 180 °C no reator de micro-ondas por 75 min, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5 uM C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 16 mg (14%) do primeiro pico de eluição como o Diastereômero 389A e 15 mg do segundo pico de eluição como o Diastereômero 389B. Caracterização de Diastereômero 389A: EMBR (ES) m/z 427.1 (M+H). RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 8,01 (ddd, $J = 5,3, 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,9, 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,29 (s, 4H), 6,69 (ddd, $J = 7,2, 5,2, 0,9$ Hz, 1H), 6,57 (dt, $J = 8,7, 0,9$ Hz, 1H), 4,70 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,19 – 4,00 (m, 3H), 3,83 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 3,60 (q, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,73 – 2,52 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,23 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 6H). Caracterização de Diastereômero 389B: EMBR (ES) m/z 427.1 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 8,06 (ddd, $J = 5,2, 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 8,8, 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 4H), 6,73 (ddd, $J = 7,1, 5,3, 0,9$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,70 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 4,02 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,71 (td, $J = 9,2, 4,0$

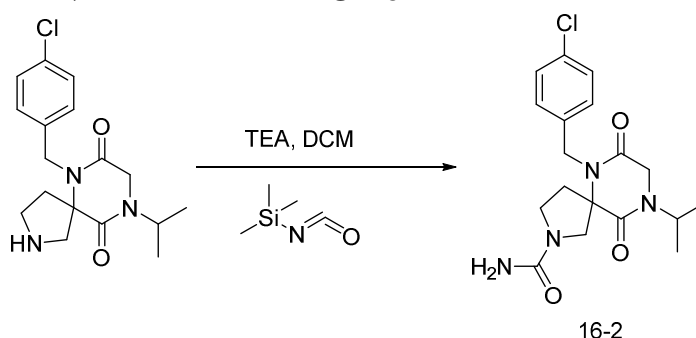
Hz, 1H), 3,60 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,77 (ddd, $J = 13,8, 8,2, 3,9$ Hz, 1H), 2,52 (dt, $J = 13,8, 8,3$ Hz, 1H), 1,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,23 (dd, $J = 6,8, 3,4$ Hz, 6H).

[00349] O seguinte composto foi preparado por métodos análogos ao método descrito para o Composto 389:

Nº de Enantiômero	EMBR (ES) m/z
504A	M+H=468,2

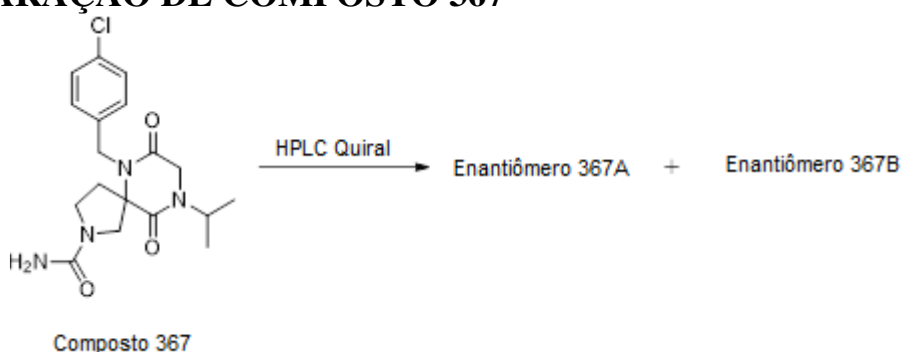
EXEMPLO 16: SÍNTESE DE COMPOSTO 367

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 16-2



[00350] A uma solução de 6-[(4-clorofenil)metil]-9-(propan-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (150 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv) em DCM (5 ml) à r.t. foram adicionados isocianatotrimetilsilano (103 mg, 0,89 mmol, 2,00 equiv) e TEA (90 mg, 0,89 mmol, 2,00 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 2 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC de fase reversa com as seguintes condições [(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU): Coluna, Coluna XBridge Prep OBD C18,, 5 um, 30*150 mm; fase móvel, Água (10 mmol/l de NH_4HCO_3) e ACN (ACN a 22,0% até 35,0% em 8 min); Detector, UV 220nm] para render 105 mg (62%) de 6-[(4-clorofenil)metil]-7,10-dioxo-9-(propan-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 379 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,69 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 4,04 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,77 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,20 (dt, $J = 8,8, 4,7$ Hz, 2H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

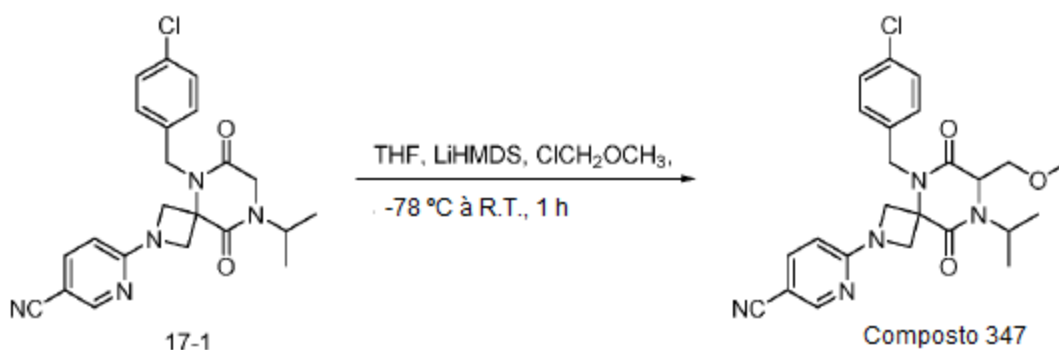
2. SEPARAÇÃO DE COMPOSTO 367



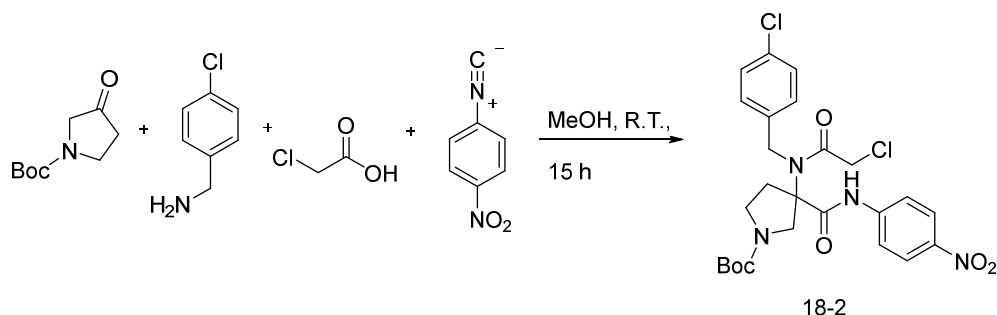
[00351] O composto racêmico 6-[(4-clorofenil)metil]-7,10-dioxo-9-(propan-2-il)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) foi separado por HPLC Quiral com as seguintes condições (Coluna: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 μ m; Fase Móvel A:Hex--HPLC, Fase Móvel B: EtOH-HPLC; Fluidez: 16 ml/min; isocrático em 50% de B por 28 min; 254/220 nm) para render 37,7 mg do primeiro pico eluído como o Enantiômero 367A e 33,2 mg de segundo pico eluído como o Enantiômero 367B. Os dados analíticos quirais (CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 μ m; Hex(DEA a 0,1%):EtOH=50:50 em 1 ml/min) mostram que o primeiro pico (RT:3,75 min) é o Enantiômero 367A e o segundo pico (RT:4,61 min) é o Enantiômero 367B.

[00352] Enantiômero 367A: EMBR (ES) m/z 379 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,69 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 4,04 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,26 – 2,14 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

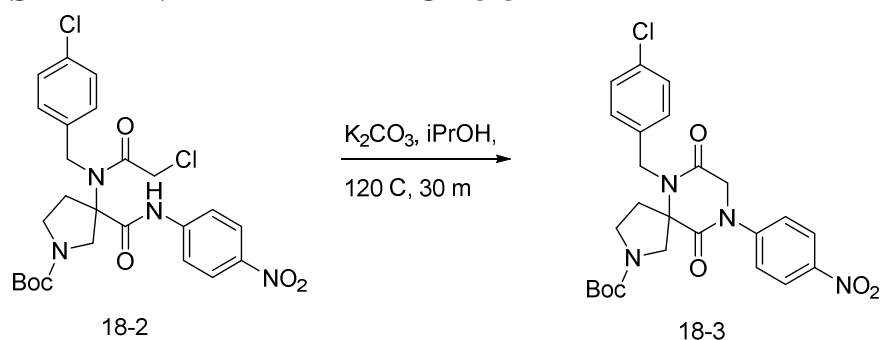
[00353] Enantiômero 367B: EMBR (ES) m/z 379 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,69 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 4,04 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,20 (dt, J = 8,9, 4,7 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

EXEMPLO 17: SÍNTESE DE COMPOSTO 347

[00354] A uma solução de 6-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila (100 mg, 0,236 mmol, 1,0 equiv) em THF (4 ml) a -78 °C foi adicionado LHMDS (1 M em THF, 354 µl, 0,35 mmol, 1,5 equiv) e éter clorometil metílico (38 mg, 0,47 mmol, 2,0 equiv) sequencialmente. A mistura foi agitada por 5 min a -78 °C, aquecida até r.t. durante um período de 1 h, bruscamente arrefecida com MeOH (0,5 ml) e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 20 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 7,2 mg (7%) de 6-(5-(4-clorobenzil)-8-isopropil-7-(metoximetil)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 468.2 (M+H). RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 8,38 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,48 (dd, $J = 8,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 2H), 3,81 (dd, $J = 9,8, 1,7$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,8, 2,7$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,40 (dd, $J = 6,8, 5,1$ Hz, 6H).

EXEMPLO 18: SÍNTESE DE COMPOSTO 348**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 18-2**

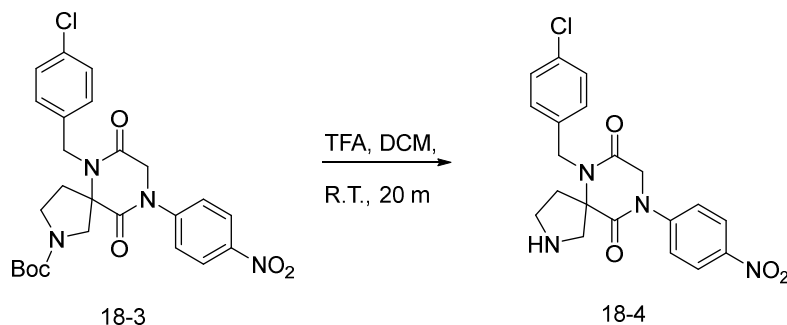
[00355] A uma solução de (4-Clorofenil)metanamina (0,27 g, 1,9 mmol, 1,0 equiv) e 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,36 g, 1,9 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (5 ml) foram adicionados 1-isociano-4-nitrobenzeno (0,30 g, 2,0 mmol, 1,05 equiv) e ácido cloroacético (0,18 g, 1,9 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi agitada por 15 h à r.t., concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 200 mg de 3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)-3-((4-nitrofenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila. EMBR (ES) m/z 495,1 ($M+H-^tBu$).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 18-3

[00356] A uma solução de 3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)-3-((4-nitrofenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv) em IPA (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (151 mg, 1,1 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi aquecida a 120 °C por 30 min, resfriada até r.t., filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (EtOAc a 0 a 100% em hexanos) para fornecer 6-(4-clorobenzil)-9-(4-nitrofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-

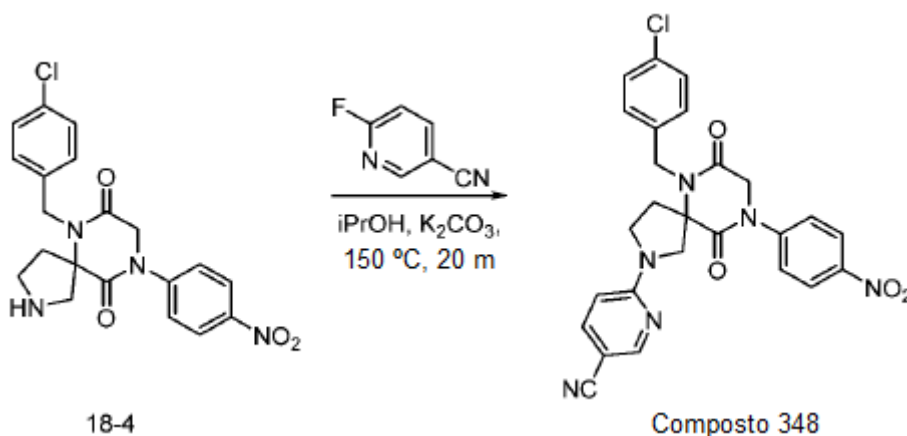
butila. EMBR (ES) m/z 459,1 ($M+H^+Bu$).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 18-4



[00357] A uma solução de 6-(4-clorobenzil)-9-(4-nitrofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila (0,36 mmol, 1,0 equiv assumindo 100% de rendimento) em DCM (2 ml) foi adicionado TFA (2 ml). A mistura foi agitada por 20 min, concentrada, diluída com NaHCO_3 saturado (200 ml) e extraída com DCM três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas para fornecer 6-(4-clorobenzil)-9-(4-nitrofenil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona. Esse material foi dividido em duas porções iguais e usado na reação subsequente. EMBR (ES) m/z 415.1 ($M+H$).

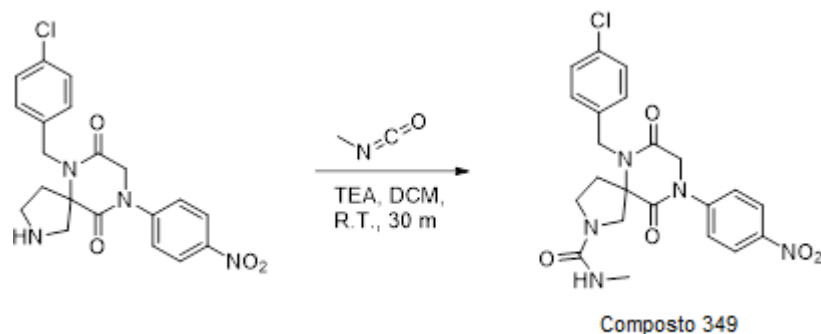
4. SÍNTESE DE COMPOSTO 348



[00358] A uma mistura de 6-(4-clorobenzil)-9-(4-nitrofenil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0,18 mmol, 1,0 equiv), 5-ciano-2-fluoropiridina (33 mg, 0,27 mmol, 1,5 equiv) e carbonato de potássio (50 mg, 0,36 mmol, 2,0 equiv) em um tubo de micro-ondas foi adicionado IPA (3 ml). A mistura foi selada e aquecida a 150 °C no reator de micro-ondas por 20

min, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 20 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 16 mg (17% em 3 etapas) de 6-(6-(4-clorobenzil)-9-(4-nitrofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-il)nicotinonitrila como um sólido espumoso branco. EMBR (ES) m/z 517.0 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 8,41 – 8,27 (m, 3H), 7,81 – 7,68 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,85 – 4,69 (m, 3H), 4,23 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,58 (m, 2H), 2,79 (ddd, J = 13,1, 8,2, 4,7 Hz, 1H), 2,68 (dt, J = 13,6, 8,1 Hz, 1H).

EXEMPLO 19: SÍNTESE DE COMPOSTO 349



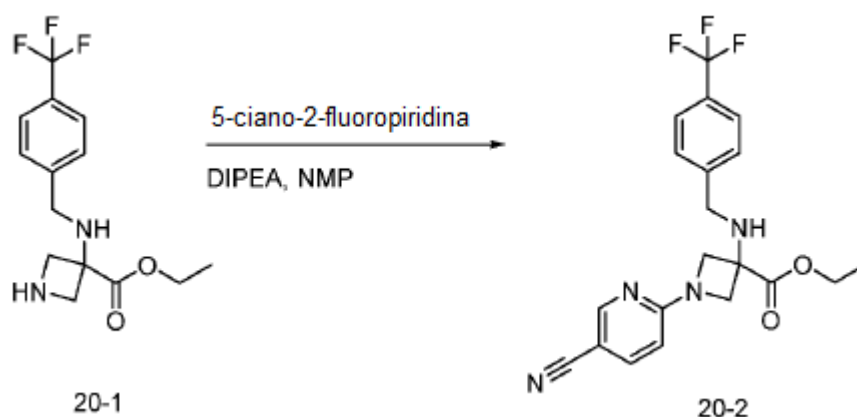
[00359] A uma solução de 6-(4-clorobenzil)-9-(4-nitrofenil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0,18 mmol, 1,0 equiv) em DCM (4 ml) foram adicionados TEA (55 mg, 0,54 mmol, 3,0 equiv) e isocianato de metila (31 mg, 0,54 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi agitada por 30 min, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 20 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 17 mg (20% em 3 etapas) de 6-(4-clorobenzil)-*N*-metil-9-(4-nitrofenil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida como um sólido espumoso branco. EMBR (ES) m/z 472.1 (M+H). RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 8,37 – 8,30 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 4,92 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,81 – 4,63 (m, 3H), 4,09 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,64 – 2,46 (m, 2H).

[00360] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 349:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
552	M+H= 500
559	M+H=506
560	M+H=494
561	M+H=508,1
562	M+H=550,1
563	M+H=480
564	M+H=481
565	M+H=499
567	M+H=481
568	M+H=451
569	M+H=530,9
570	M+H=499,1
571	M+H=543
592	M+H=514
615	M+H=515

EXEMPLO 20: SÍNTESE DE COMPOSTO 350

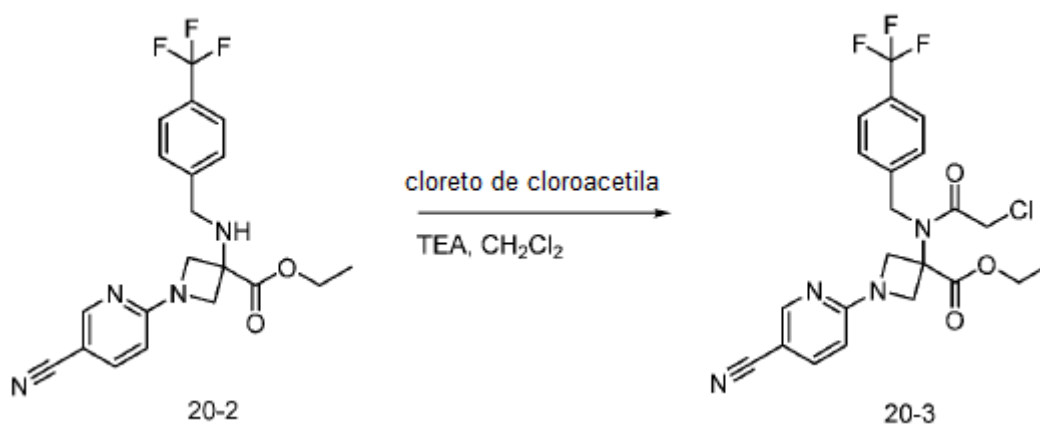
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 20-2



[00361] A uma mistura de 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)azetidina-3-carboxilato de etila (1,53 g, 5,1 mmol, 1,0 equiv) e 5-ciano-2-fluoropiridina (1,86 g, 15,2 mmol, 3,0 equiv) em NMP (15 ml) foi adicionada diisopropiletilamina (4,4 ml, 25 mmol, 5,0 equiv). A mistura foi aquecida a 130 °C por 15 min, diluída em água e extraída com DCM três vezes. As extrações combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (acetato de etila a 0 a 50% em hexanos, gradiente por 26 min) para render 1,7 g (83%) de 1-(5-cianopiridin-2-il)-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)azetidina-3-carboxilato de etila como um óleo amarelo transparente. EMBR (ES) m/z 405 (M+H).

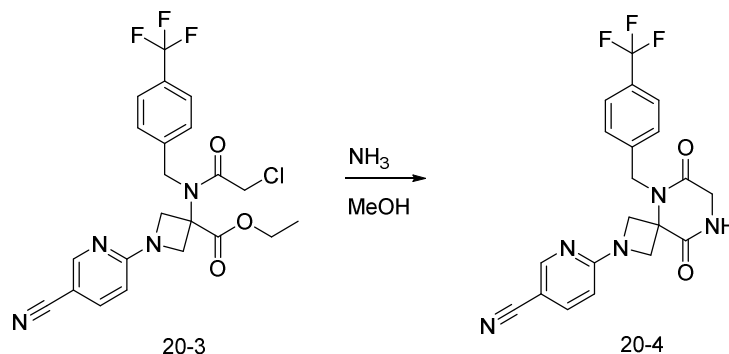
RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 3H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 6,35 – 6,31 (m, 1H), 4,44 – 4,40 (m, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 20-3



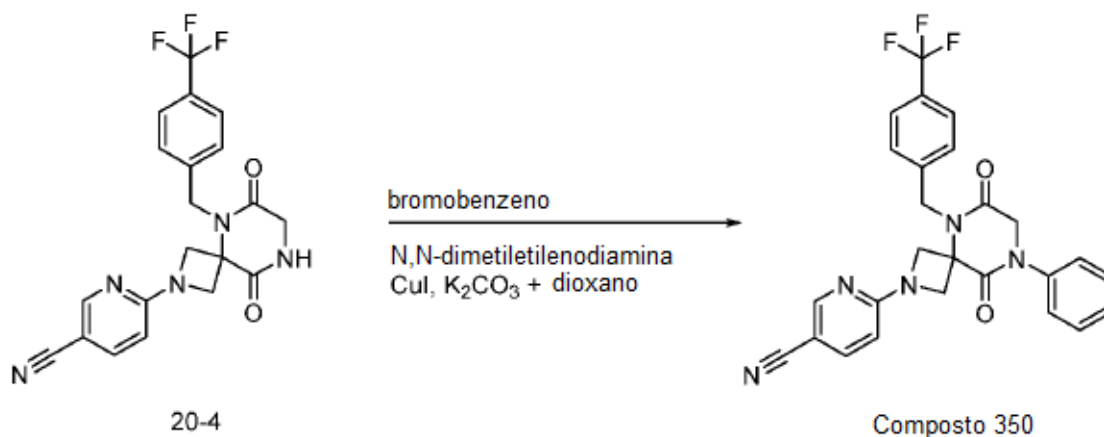
[00362] A uma solução de 1-(5-cianopiridin-2-il)-3-((4-(trifluorometil)benzil) amino)azetidina-3-carboxilato de etila (1,7 g, 4,2 mmol, 1,0 equiv) em DCM (17 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (3,6 ml, 25 mmol, 6,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (1,4 ml, 17 mmol, 4,0 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min., diluída com bicarbonato de sódio saturado e extraída com DCM três vezes. Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia em gel de sílica (acetato de etila a 0 a 40% em hexanos, gradiente por 25 min) para render 2,1 g (100%) de 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)-1-(5-cianopiridin-2-il)azetidina-3-carboxilato de etila como um óleo amarelo transparente. EMBR (ES) m/z 481 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 8,38 – 8,35 (m, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 3H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 6,36 – 6,32 (m, 1H), 4,83 – 4,81 (m, 2H), 4,61 – 4,56 (m, 2H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,27 – 4,21 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 20-4



[00363] A uma solução de 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)-1-(5-cianopiridin-2-il)azetidina-3-carboxilato de etila (214 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv) em um frasco de fundo redondo foi adicionada amônia (7 N em MeOH, 1,3 ml, 8,9 mmol, 20 equiv). A mistura foi selada, aquecida a 80 °C por 2 h, resfriada até r.t., diluída em água e extraída com EA três vezes. Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia em gel de sílica (MeOH/DCM a 0 a 10%, gradiente por 11 min) para render 185 mg (quantitativo) de 6-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) *m/z* 416 (*M*+*H*). RMN de ¹H (400 MHz, Cloreto de Metileno-*d*₂) δ 8,43 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,32 (dd, *J* = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,69 – 4,63 (m, 2H), 4,28 – 4,23 (m, 2H), 4,22 – 4,18 (m, 2H).

4. SÍNTESE DE COMPOSTO 350



[00364] A uma mistura de iodeto de cobre (I) (10 mg, 0,06 mmol, 0,5

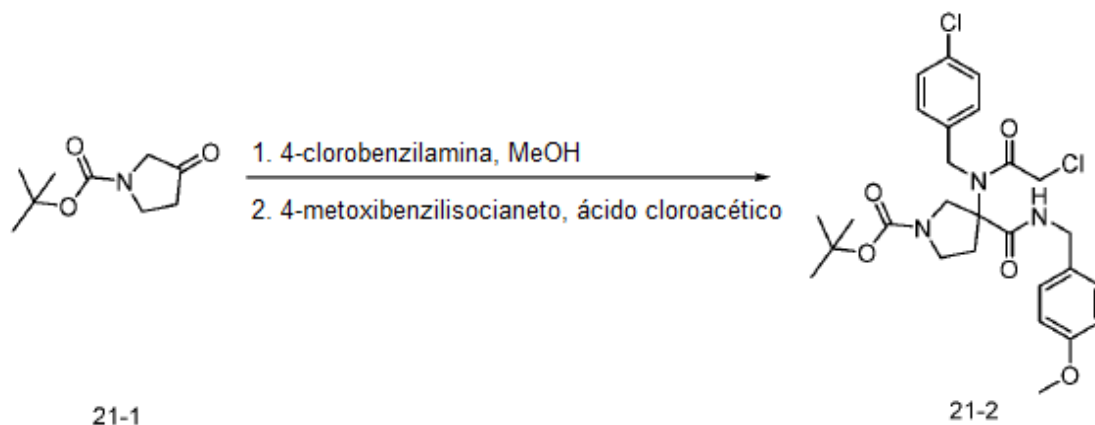
equiv) e carbonato de potássio (61 mg, 0,44 mmol, 4,0 equiv) em um frasco que foi purgado com nitrogênio a vácuo 3 vezes foram adicionados bromobenzeno (0,017 ml, 0,16 mmol, 1,5 equiv), N,N'-dimetiletilenodiamina (0,006 ml, 0,06 mmol, 0,5 equiv), 6-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila (46 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) e dioxano (1 ml). A mistura foi, então, aquecida até 115 °C por 15 h, resfriada até r.t, filtrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 12 mg (22%) de 6-(6,9-dioxo-8-fenil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 492 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,38 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 4H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,71 – 4,66 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,44 – 4,38 (m, 2H).

[00365] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 350:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
882	M+H=482,0
883	M+H=466,1
884	M+H=500,0
885	M+H=484,0
886	M+H=507,0
887	M+H=491,0

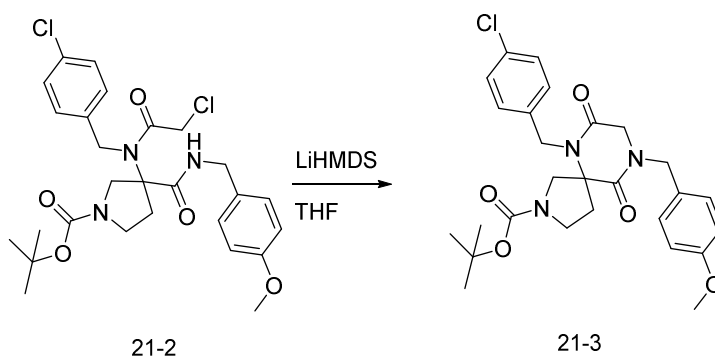
EXEMPLO 21: SÍNTESE DE COMPOSTO 334

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 21-2



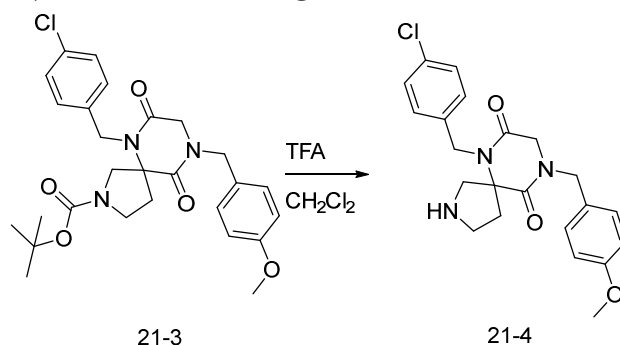
[00366] A uma mistura de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,26 g, 6,8 mmol, 1,0 equiv) e 4-clorobenzilamina (0,96 g, 6,8 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (15 ml) foram adicionados 4-metoxibenzilisocianeto (1,0 g, 6,8 mmol, 1,0 equiv) e ácido cloroacético (0,64 g, 6,8 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi agitada por 2 h à r.t., diluída com EA, lavada com bicarbonato de sódio saturado e cloreto de amônio saturado, seca com sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (acetato de etila a 0 a 30% em hexanos, gradiente por 25 min) para render 1,2 g (32%) de 3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)-3-((4-metoxibenzil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila como uma espuma branca. EMBR (ES) m/z 494 ($M+H$ -*terc*-butila). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 4H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 4,82 – 4,64 (m, 2H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 4,41 – 4,36 (m, 2H), 4,08 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 2,69 – 2,52 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 21-3



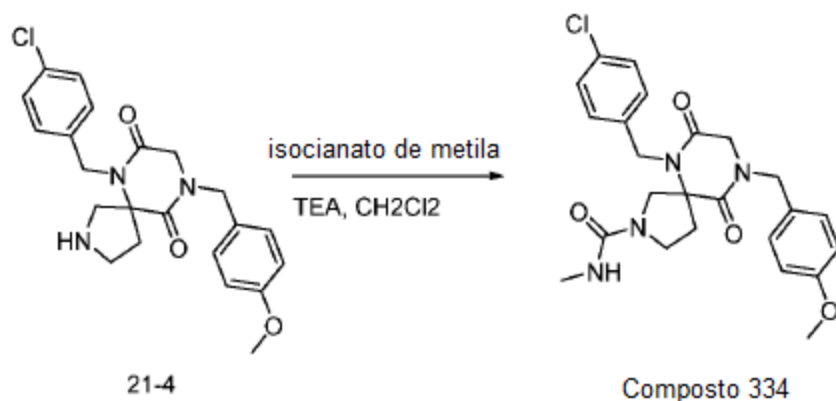
9-(4-metoxibenzil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *tert*-butila como um óleo incolor transparente. RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,23 – 6,68 (m, 8H), 5,11 – 4,62 (m, 2H), 4,53 – 4,13 (m, 3H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 3H), 3,51 – 3,22 (m, 3H), 2,43 – 1,95 (m, 2H), 1,39 – 1,20 (m, 9H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 21-4



[00368] A uma solução de 6-(4-clorobenzil)-9-(4-metoxibenzil)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *tert*-butila (0,055 g, 0,11 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA (0,080 ml, 1,0 mmol, 10 equiv). A mistura foi aquecida a 40 °C por 1 h, concentrada e seca por bomba de vácuo por 2 h para render 56 mg (quantitativo) de 6-(4-clorobenzil)-9-(4-metoxibenzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona como sal TFA. EMBR (ES) m/z 414 (M+H).

4. SÍNTESE DE COMPOSTO 334

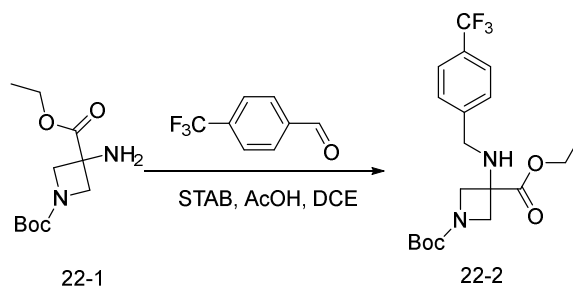


[00369] A uma solução de sal TFA 6-(4-clorobenzil)-9-(4-metoxibenzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (56 mg 0,11 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (0,06 ml,

0,4 mmol, 4 equiv) e isocianato de metila (9 mg, 0,2 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 70% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 46 mg (90%) de 6-(4-clorobenzil)-9-(4-metoxibenzil)-*N*-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxamida como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 471 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 6,98 – 6,93 (m, 2H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 3H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,47 – 2,39 (m, 2H).

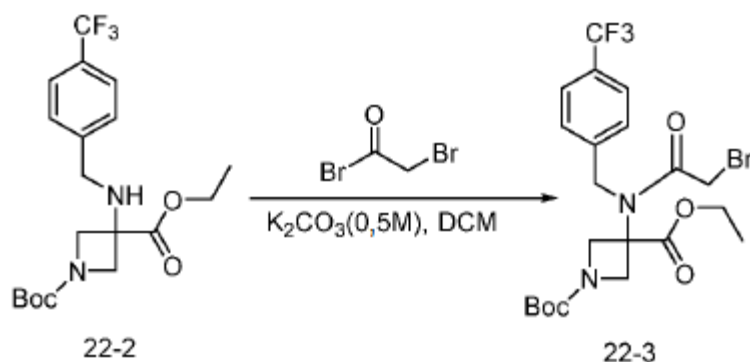
EXEMPLO 22: SÍNTESE DE COMPOSTO 202

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 22-2



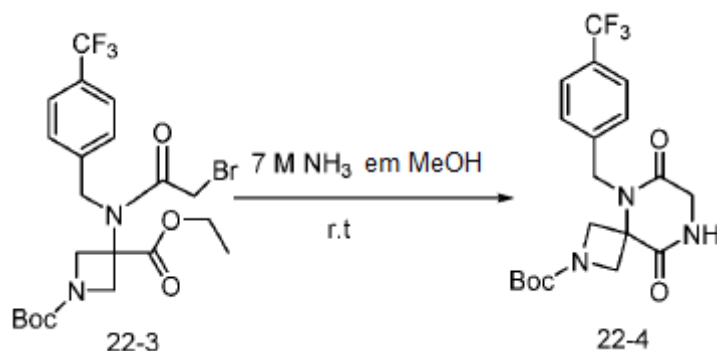
[00370] A uma solução de 3-etil 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (20 g, 81,9 mmol, 1,0 equiv) em DCE (200 ml) foram adicionados 4-(trifluorometil)benzaldeído (15,7 g, 90,2 mmol, 1,10 equiv) e AcOH (9,8 g, 163,2 mmol, 2,0 equiv) à r.t. A mistura foi agitada por 10 min. A essa mistura foi adicionado STAB (26 g, 122,676 mmol, 1,50 equiv) em porções. A mistura foi agitada por 4 h, bruscamente arrefecida com água (200 ml) e extraída com DCM (200 ml) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de NaHCO_3 (200 ml) e salmoura (200 ml) duas vezes, secas com sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para render 33 g de 3-etil 3-([4-(trifluorometil)fenil]metil]amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (cru) como um óleo amarelo. EMBR (ES) m/z 347 ($M+H-56$).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 22-3



[00371] A uma mistura de 3-etil 3-([4-(trifluorometil)fenil]metil) amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila (33 g, 82,005 mmol, 1 equiv) em DCM (300 ml) e K_2CO_3 (17 g, 123,0 mmol, 1,50 equiv, 0,5) em água (246 ml) resfriada até 0 °C foi adicionado brometo de 2-bromoacetila (19,8 g, 98,1 mmol, 1,2 equiv) por gotejamento durante um período de 15 min. A mistura foi agitada à r.t. de um dia para o outro e extraída com DCM (300 ml) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (300 ml) duas vezes, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida para render 42 g (95%) de 3-etil 3-(2-bromo-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila como um óleo amarelo. EMBR (ES) m/z 467 (M+H-56).

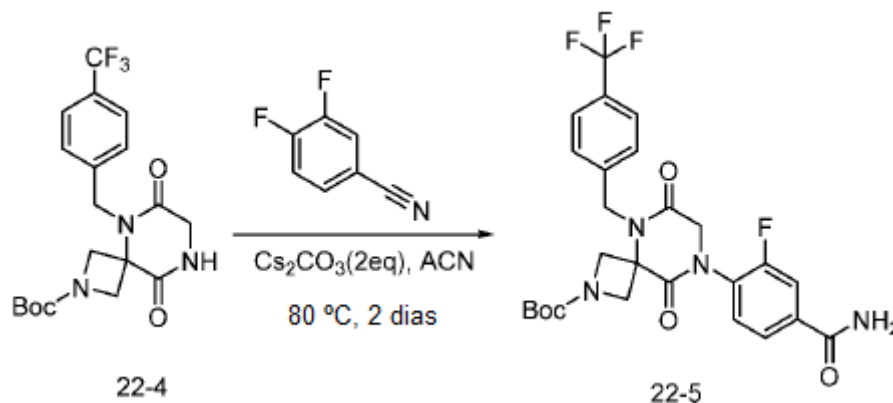
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 22-4



[00372] A 3 etil 3-(2-bromo-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil] acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butila (42 g, 80,3 mmol, 1 equiv) em um frasco de fundo redondo foi adicionado NH_3 em MeOH (7 M, 300 ml). A mistura foi agitada à r.t. de um dia para o outro, concentrada sob pressão reduzida e diluída com EtOAc (300 ml). O sólido foi coletado e seco

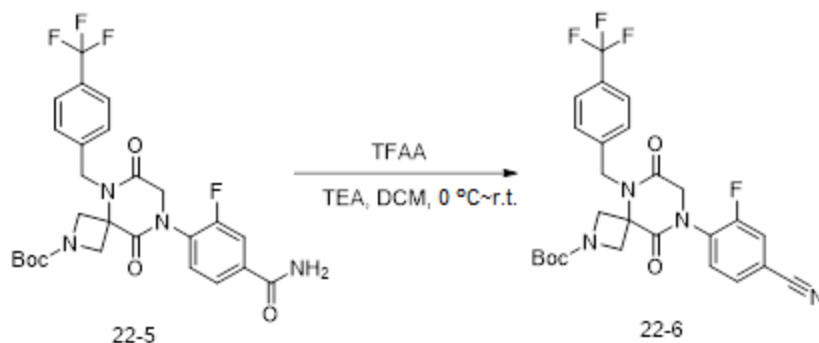
para proporcionar 29 g (87%) de 6,9-dioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 358 (M+H-56).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 22-5



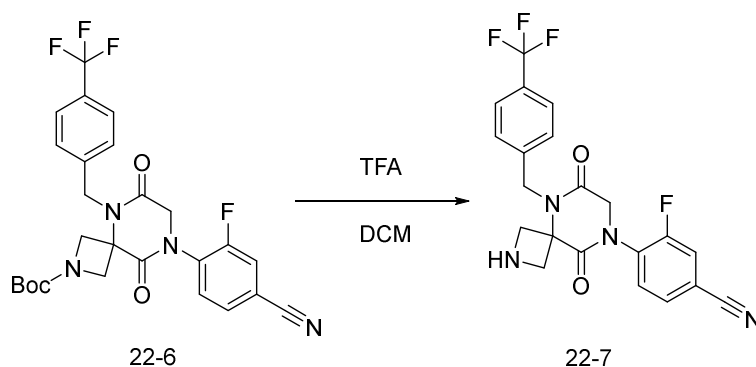
[00373] A uma solução de 6,9-dioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila (33 g, 79,8 mmol, 1 equiv) em ACN (330 ml) à r.t foram adicionados 3,4-difluorobenzonitrila (16,6 g, 119,3 mmol, 1,5 equiv) e Cs_2CO_3 (52 g, 159,6 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada a 80 °C por 2 dias, resfriada até r.t. e filtrada para remover sólidos. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica usando EA/MeOH (7:3) como eluente e novamente com cromatografia de fase reversa usando ACN/água (gradiente de 35 a 45% por 20 min) para render 20 g (45%) de 8-(4-carbamoyl-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila como um sólido branco-sujo. EMBR (ES) m/z 495 (M+H-56).

5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 22-6



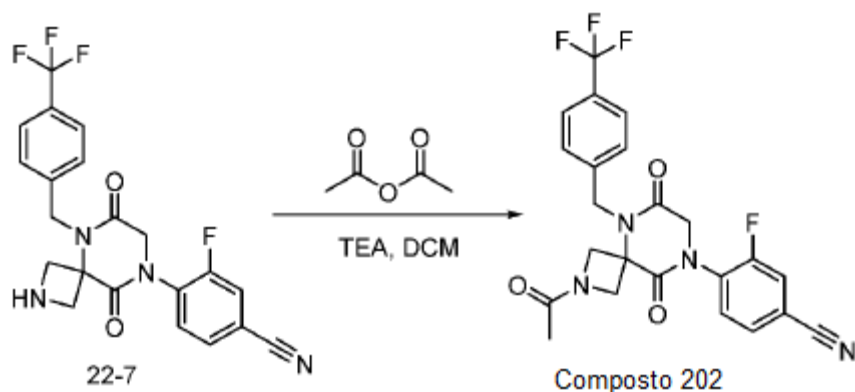
[00374] A uma solução de 8-(4-carbamoyl-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-[[4--(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila (20 g, 36,3 mmol, 1 equiv) em DCM (200 ml) resfriada a 0 °C foram adicionados TEA (11 g, 108,7 mmol, 3,0 equiv) e TFAA (15 g, 71,4 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada à r.t., de um dia para o outro, bruscamente arrefecida com água (200 ml) e extraída com DCM (200 ml) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (300 ml) duas vezes, secas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob pressão reduzida, purificadas por cromatografia em gel de sílica usando PE/EtOAc (1:2) como eluente para proporcionar 13 g (68%) de 8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo. EMBR (ES) m/z 477 (M+H-56).

6. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 22-7



[00375] A uma solução de 8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butila (13 g, 24,4 mmol, 1 equiv) em DCM (120 ml) foi adicionado TFA (30 ml) à r.t. A mistura foi agitada à r.t. por 4 h e concentrada sob pressão reduzida para render 10 g (98%) de 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila como sal TFA. EMBR (ES) m/z 433 (M+H).

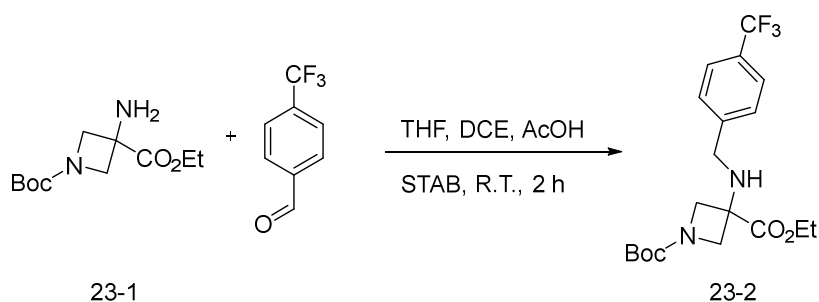
7. SÍNTESE DE COMPOSTO 202



[00376] A uma solução de 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila (10 g, 23,1 mmol, 1 equiv) em DCM (100 ml) à r.t foram adicionados acetato de acetila (3,5 g, 34,3 mmol, 1,5 equiv) e TEA (7 g, 69,2 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 3 h, bruscamente arrefecida com água (100 ml) e extraída com DCM (100 ml) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml) duas vezes, secas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia de fase reversa usando ACN/água (NH₄HCO₃ 10 M, gradiente de 35 a 45% por 20 min) para render 7,8 g (70%) de 4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila como um sólido branco-sujo. EMBR (ES) m/z 475 (M+H). RMN de ¹H: (400 MHz, Metanol-*d*₄, ppm) δ 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 4H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,75 – 4,68 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 2H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 4,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H).

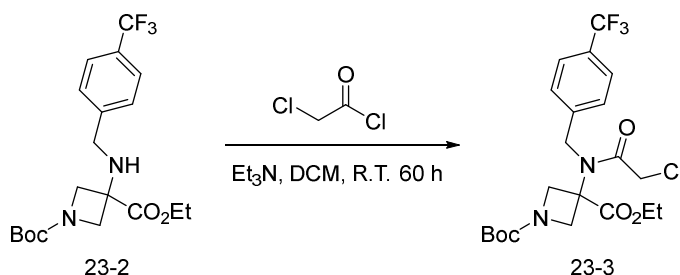
EXEMPLO 23: SÍNTESE DE COMPOSTO 169

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 23-2



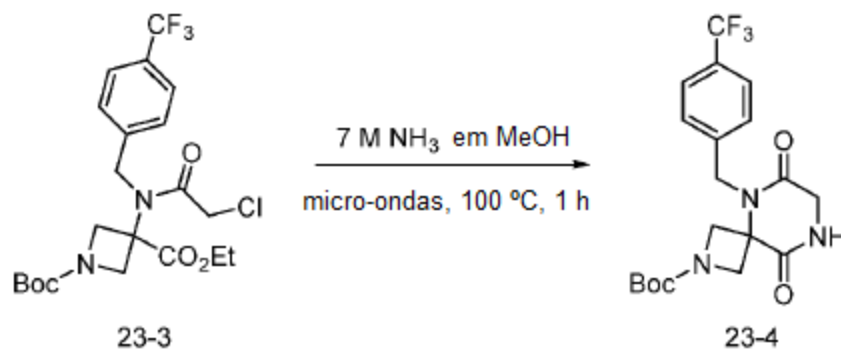
[00377] A uma solução de 3-etil 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (6,0 g, 24,6 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de THF (30 ml) e DCE (10 ml) foi adicionado 4-trifluorometilbenzaldeído (6,4 g, 36,8 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada por 15 min. A essa mistura foram adicionados STAB (26,0 g, 123 mmol, 5,0 equiv) e AcOH (5 ml). A mistura foi agitada por 2 h, evaporada sob pressão reduzida e particionada entre DCM (60 ml) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (60 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (25 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas através de celite, concentradas sob pressão reduzida e purificadas com cromatografia em gel de sílica usando EtOAc/Hexanos (gradiente de 0 a 100%), para fornecer 9,4 g (95%) de 3-etil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 347,1 ($M+H^+Bu$).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 23-3



[00378] A uma solução de 3-etil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (5,0 g, 12,4 mmol, 1,0 equiv) em DCM (50 ml) a 0 °C foram adicionados TEA (8,7 ml, 62,1 mmol, 5,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (4,0 ml, 49,7 mmol, 4,0 equiv). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à R.T. por 60 h antes de derramar em NH_4Cl aquoso saturado (200 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas sob pressão reduzida para render 3-etil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). O produto foi usado diretamente na reação seguinte sem purificação adicional.

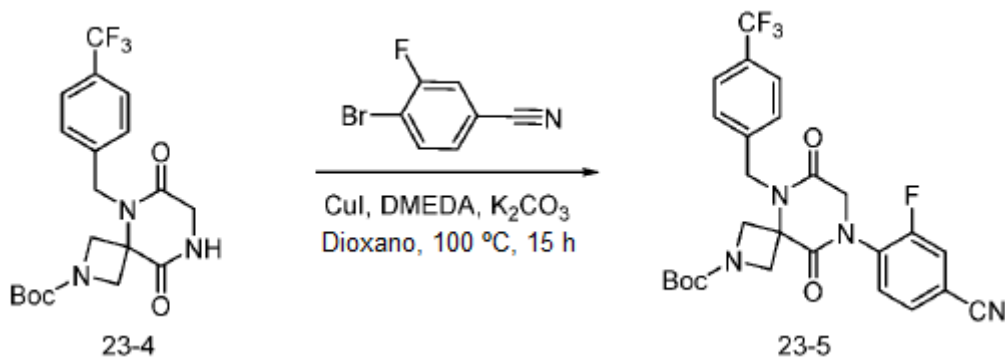
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 23-4



[00379] A uma solução de 3-etil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido) azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butila) (5,75 g, 12,4 mmol) em um frasco de micro-ondas foi adicionado NH₃ 7 M em MeOH (7 N, 30 ml). A mistura foi selada, aquecida a 100 °C no reator de micro-ondas por 1 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando gradiente 9 de EtOAc/hexanos de 0 a 100%) e MeOH/DCM (isocrático a 20%) como eluente para fornecer 3,6 g (70% em 2 etapas) de 6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butila como um sólido branco. EMBR (ES) *m/z* 358,1 (M+H-^tBu). RMN de ¹H: (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 4,19 – 3,93 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

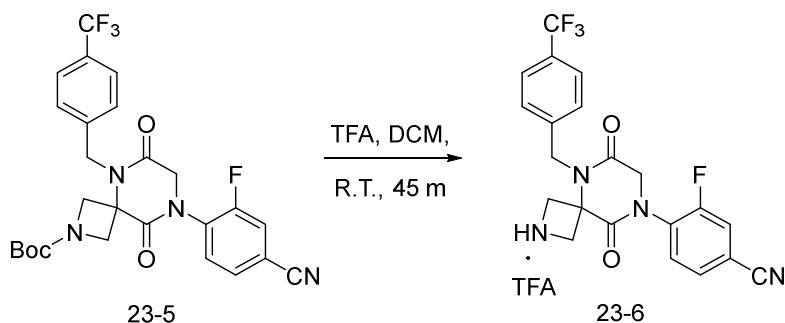
[00380] O Intermediário 23-4 tem a mesma estrutura que o Intermediário 22-4. Em algumas modalidades, o Intermediário 23-4 é preparado seguindo as etapas 1 a 3 no Exemplo 22. Em algumas modalidades, o Intermediário 22-4 é preparado seguindo as etapas 1 a 3 no Exemplo 23.

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 23-5



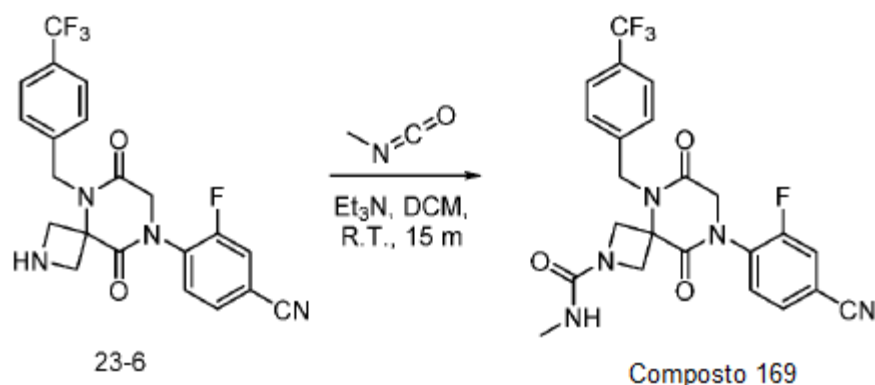
[00381] A uma mistura de iodeto de cobre (12 mg, 0,06 mmol, 0,5 equiv), carbonato de potássio (67 mg, 0,48 mmol, 4 equiv), 4-bromo-3-fluorobenzonitrila (36 mg, 0,18 mmol, 1,5 equiv) e 6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv) em um frasco (3,0 ml) foi adicionado dioxano (1 ml) e *N,N'*-dimetiletileno diamina (7 µl, 0,06 mmol, 0,5 equiv). A mistura foi selada no frasco, aquecida a 100 °C por 15 h, resfriada até r.t., filtrada e concentrada sob pressão reduzida para render 8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila que foi usado na próxima etapa sem purificação.

5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 23-6



[00382] A uma solução de 8-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (64 mg, 0,12 mmol) em DCM (2 ml) foi adicionado TFA (2 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 45 min e, então concentrada para fornecer 4-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila como um sólido vítreo. O produto foi usado na reação seguinte sem purificação adicional.

6. SÍNTESE DE COMPOSTO 169

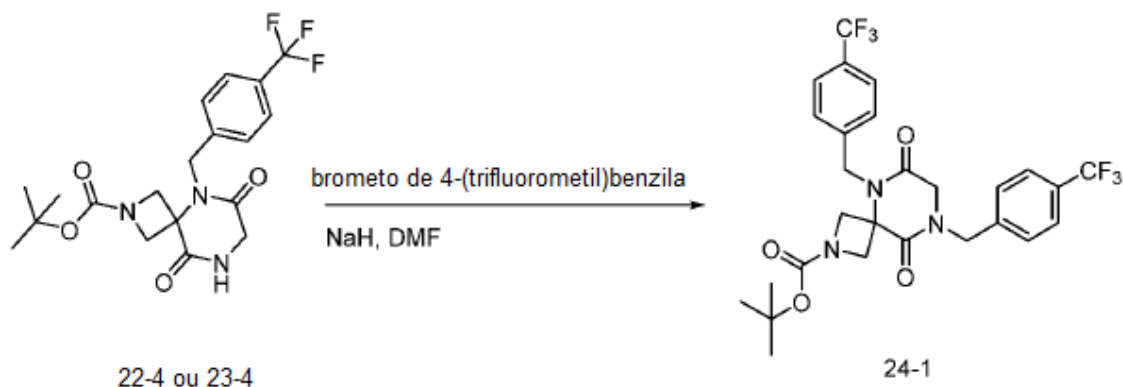


[00383] A uma solução de 4-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila (52 mg, 0,12 mmol) em DCM (2 ml) foram adicionados TEA (0,5 ml) e isocianato de metila (15 mg, 0,26 mmol, 2,2 equiv) sequencialmente. A mistura foi agitada por 15 min, concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 15,6 mg (27% de rendimento em 3 etapas) de 8-(4-ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida como um sólido espumoso branco. EMBR (ES) m/z 490.2 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, ppm) δ 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 4H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H).

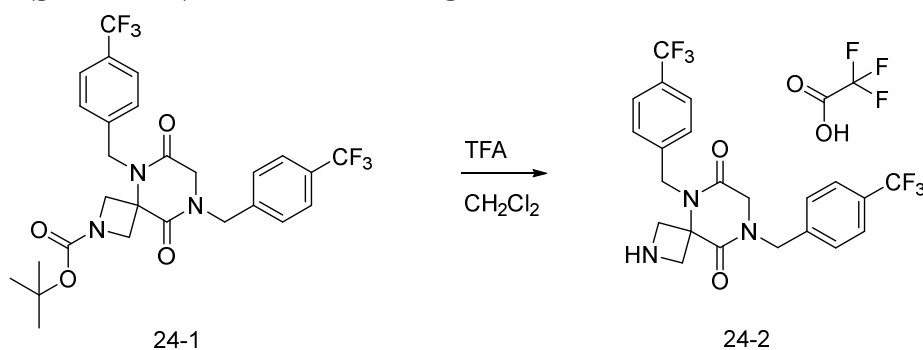
[00384] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 169:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
145	M+H=477,2
146	M+H=472,1
147	M+H=473,1
148	M+H=505,1
149	M+H=465,2
150	M+H=481,1
151	M+H=515,1
152	M+H=483,2
153	M+H=461,1
154	M+H=478,2
155	M+H=499,1
156	M+H=482,1
157	M+H=497,1

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
158	M+H=487,2
159	M+H=513,1
160	M+H=531,1
161	M+H=487,2
162	M+H=490,1
163	M+H=481,1
164	M+H=438,1
165	M+H=565,2
186	M+H=457,1
187	M+H=471,2
188	M+H=473,1
189	M+H=488,1
190	M+H=443,1
191	M+H=479,2
193	M+H=497,2
194	M-H=459,2
195	M+H=506,1
196	Nenhum sinal de massa
197	M+H=475,1
198	M+H=476,1
199	M+H=516,2
200	Nenhum produto de massa
201	M+H=504,2
166	M+H=495,1
167	M+H=486,2
168	M+H=499,1
170	M+H=495,1
171	M+H=531,1
203	M+H=501,1
204	M+H=476,1
172	M+H=551,2
173	M+H=530,2
174	M+H=503,1
175	M+H=441,1
176	M+H=425,1
177	M+H=515,1
178	M+H=529,2
179	M+H=461,1
180	M+H=515,1
181	M+H=555,1
182	M+H=451,1
566	M+H=487
593	M+H=521

EXEMPLO 24: SÍNTESE DE COMPOSTO 335**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 24-1**

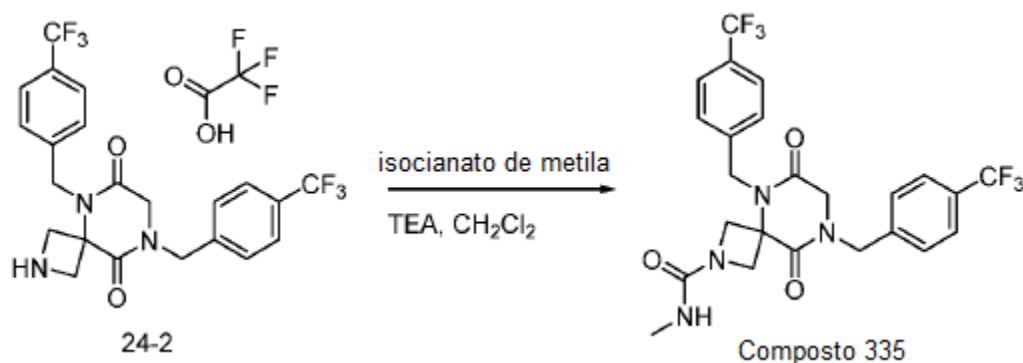
[00385] A uma mistura de 6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv) e brometo de 4-(trifluorometil)benzila (32 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv) em DMF (1 ml) foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 5 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, bruscamente arrefecida com água e extraída com EA três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (acetato de etila a 0 a 100% em hexanos, gradiente por 11 min) para render 33 mg (48%) de 6,9-dioxo-5,8-bis(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 516 (M+H-*terc*-butila).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 24-2

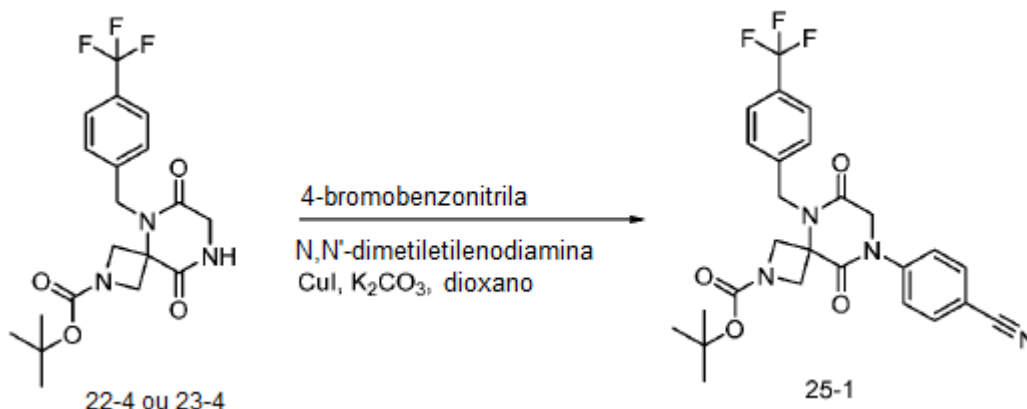
[00386] A uma mistura de 6,9-dioxo-5,8-bis(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (33 mg, 0,058 mmol,

1,0 equiv) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA (0,10 ml, 1,3 mmol, 22 equiv) à r.t. A mistura foi aquecida a 40 °C por 2 h, concentrada e seca por bomba de vácuo para render 34 mg (100%) de 2,2,2-trifluoroacetato de 5,8-bis(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona como um óleo amarelo transparente. EMBR (ES) m/z 472 (M+H).

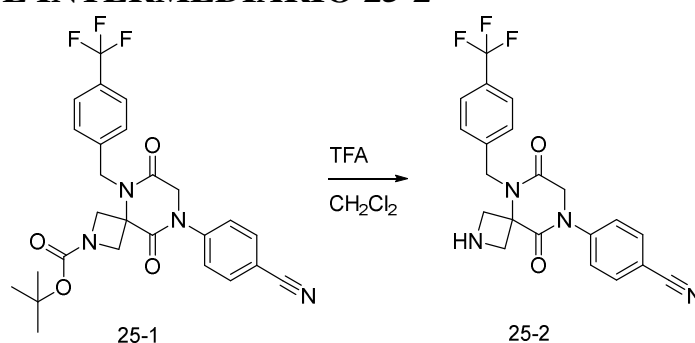
3. SÍNTESE DE COMPOSTO 335



[00387] A uma solução de 2,2,2-trifluoroacetato de 5,8-bis(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (34 mg, 0,06 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (32 μ l, 0,23 mmol, 4,0 equiv) e isocianato de metila (5 mg, 0,087 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 21 mg (69%) de *N*-metil-6,9-dioxo-5,8-bis(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 529 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,48 – 4,43 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).

EXEMPLO 25**SÍNTESE DE COMPOSTO 192****1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 25-1**

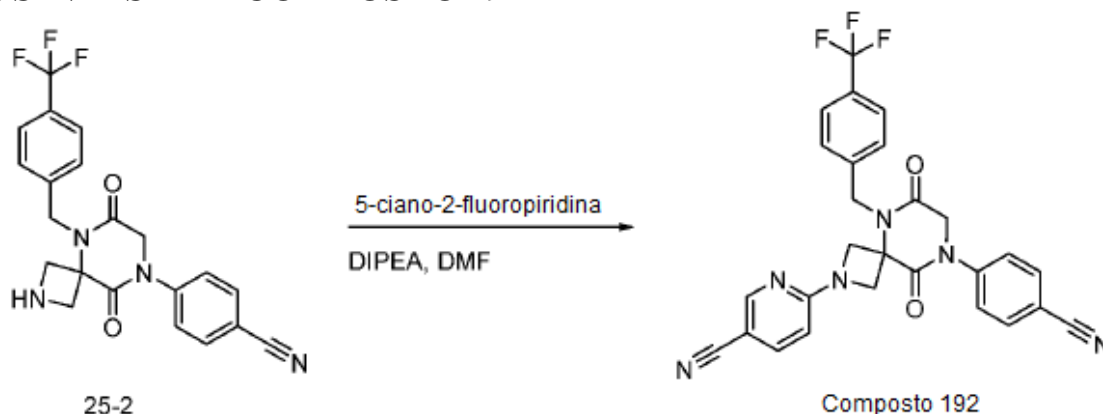
[00388] A uma mistura de 6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butila (0,871 g, 2,11 mmol, 1,0 equiv), 4-bromobenzonitrila (0,575 g, 3,16 mmol, 1,5 equiv), iodeto de cobre (I) (0,201 g, 1,05 mmol, 0,50 equiv) e carbonato de potássio (0,873 g, 6,32 mmol, 3,0 equiv) suspensa em 1,4-dioxano anidro foi adicionada *N,N'*-dimetiletilenodiamina (0,11 ml, 1,0 mmol, 0,50 equiv). A mistura foi lavada com nitrogênio, selada e aquecida a 100 °C por 15 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EtOAc/Hexanos (gradiente de 0 a 100%) para render 0,968 g (89%) de 8-(4-cianofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butila como uma espuma branca. EMBR (ES) *m/z* 459 (M+H-*tert*-butila).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 25-2

[00389] A uma solução de 8-(4-cianofenil)-6,9-dioxo-5-(4-

(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (0,968 g, 1,88 mmol, 1,0 equiv) em DCM (14 ml) foi adicionado TFA (1,4 ml, 19 mmol, 10 equiv). A mistura foi aquecida a 40 °C por 3 h, concentrada, diluída com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio e concentradas para render 0,751 g (96%) de 4-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila como uma espuma branca. EMBR (ES) m/z 415 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,31 – 4,24 (m, 2H), 3,74 – 3,66 (m, 2H).

3. SÍNTESE DE COMPOSTO 192

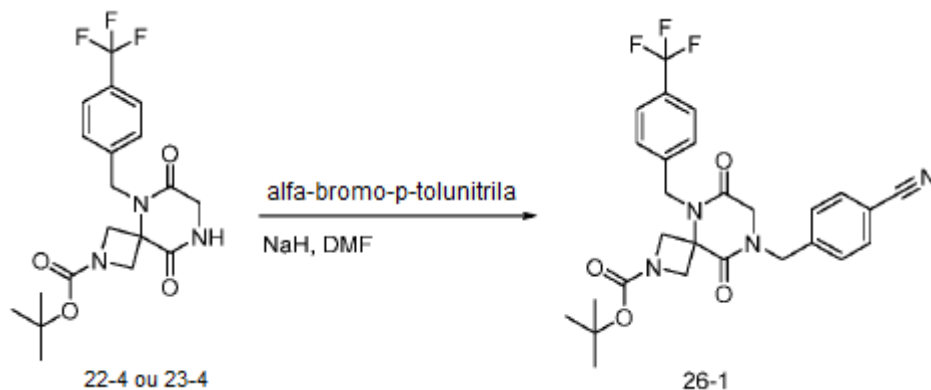


[00390] A uma mistura de 4-(6,9-Dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)benzonitrila (67 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv) e 5-ciano-2-fluoropiridina (0,024 g, 0,19 mmol, 1,2 equiv) em DMF (1 ml) foi adicionado DIEA (0,042 ml, 0,24 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi aquecida a 100 °C por 15 h, resfriada até r.t., e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 40 mg (48%) de 6-(8-(4-cianofenil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinonitrila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 517 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,38 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,77 (dd, $J = 8,8, 2,2$

Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,71 – 4,66 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 2H).

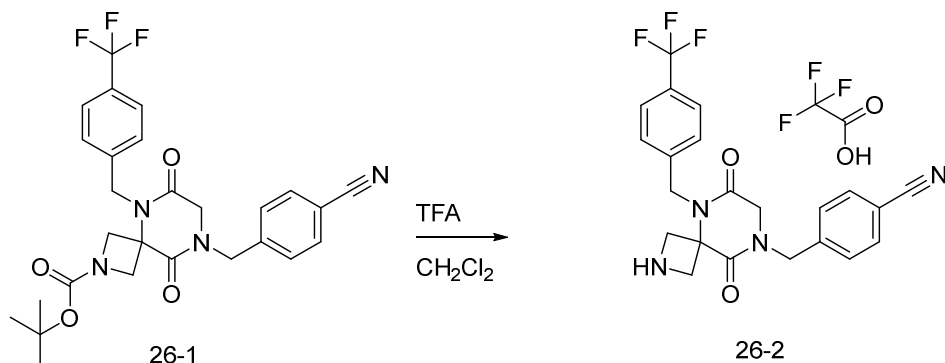
EXEMPLO 26: SÍNTESE DE COMPOSTO 336

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 26-1



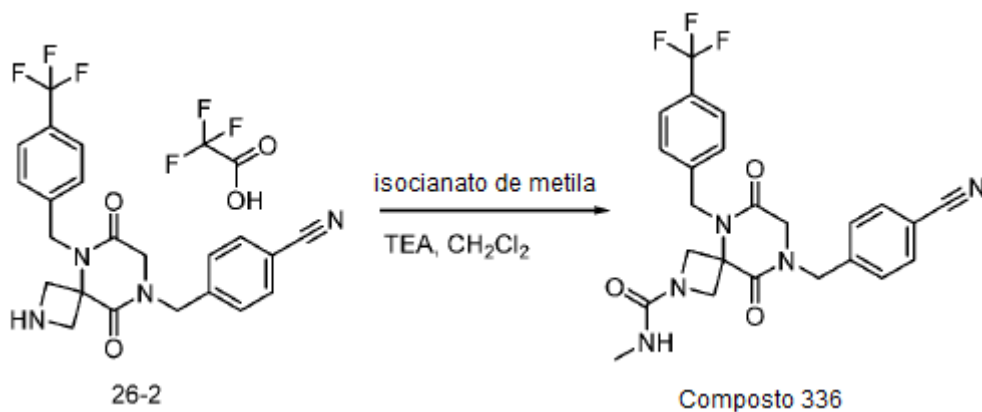
[00391] A uma mistura de 6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (0,050 g, 0,12 mmol, 1,0 equiv) e 4-(bromometil)benzonitrila (25 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv) em DMF (1 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 5 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv) a 0 °C e, então, adicionado hidreto de sódio a 60% em óleo mineral (0,005 g, 0,13 mmol, 1,1 equiv). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, bruscamente arrefecida com água e extraída com EA três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (acetato de etila a 0 a 100% em hexanos, gradiente por 11 min) para render 55 mg (87%) de 8-(4-cianobenzil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 473 ($M+H$ -*terc*-butila).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 26-2



[00392] A uma mistura de 8-(4-cianobenzil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (55 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA (0,10 ml, 1,3 mmol, 12 equiv) à r.t. A mistura foi aquecida a 40 °C por 2 h, concentrada e seca por bomba de vácuo para render 57 mg (100%) de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)metil)benzonitrila como um óleo amarelo transparente. EMBR (ES) m/z 429 (M+H).

3. SÍNTESE DE COMPOSTO 336

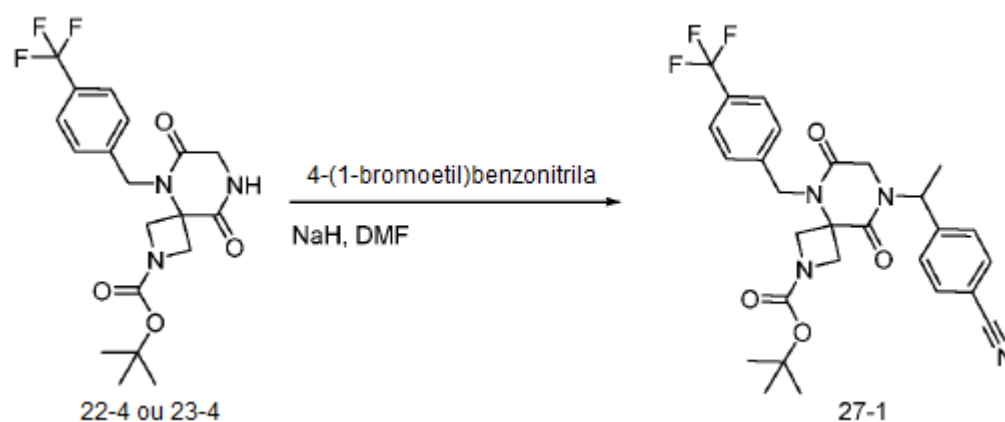


[00393] A uma solução de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)metil)benzonitrila (57 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (59 µl, 0,42 mmol, 4,0 equiv) e isocianato de metila (9 mg, 0,087 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 80% em água, ambos com ácido fórmico a 0,1%

em 25 min) para render 32 mg (62%) de 8-(4-cianobenzil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida como um sólido branco. EMBR (ES) m/z 486 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,57 – 7,47 (m, 4H), 6,43 – 6,38 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 2,54 – 2,47 (m, 3H).

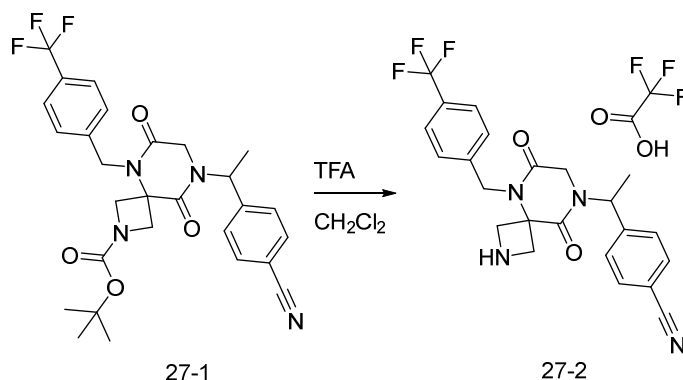
EXEMPLO 27: SÍNTESE DE COMPOSTO 338

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 27-1



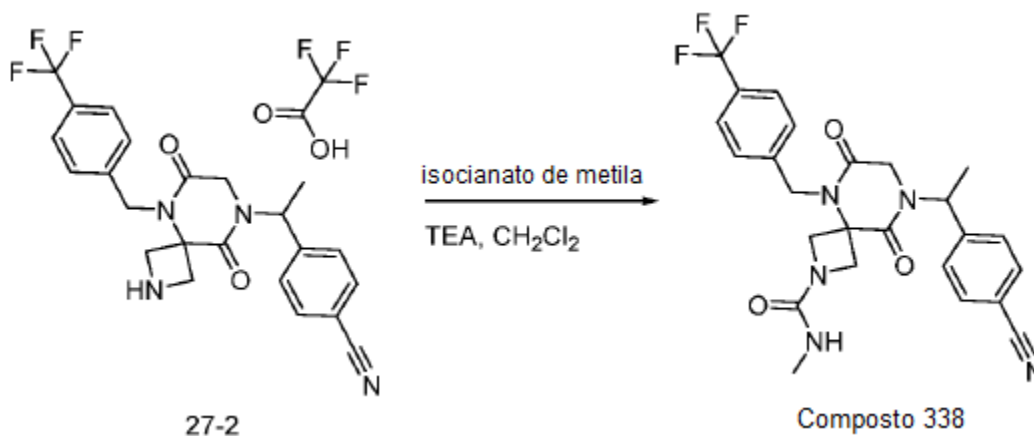
[00394] A uma solução de 6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila e 4-(1-bromoetil)benzonitrila (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv) em DMF (1 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (5 mg de dispersão em óleo mineral a 60%, 0,13 mmol, 1,1 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 0 °C por 1 h, bruscamente arrefecida com adição de água (1 ml) por gotejamento e extraída com EA três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada, secas com sulfato de magnésio, concentradas sob pressão reduzida e purificadas com gel de sílica usando um gradiente de EtOAc/hexanos a 0 a 100% para render 58 mg (88%) de 8-(1-(4-cianofenil)etil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) m/z 487 (M+H-*terc*-butila).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 27-2



[00395] A uma solução de 8-(1-(4-cianofenil)etil)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila (58 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,082 ml, 1,1 mmol, 10 equiv). A mistura foi aquecida a 40 °C por 1 h e, então, concentrada sob pressão reduzida para render 59 mg (100%) de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(1-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)etil)benzonitrila como um óleo amarelo. EMBR (ES) m/z 443 (M+H).

3. SÍNTESE DE COMPOSTO 338

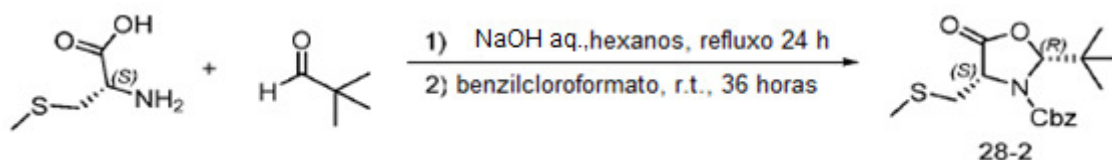


[00396] A uma solução de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(1-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)etil)benzonitrila (59 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) em DCM seco (1 ml) a 0 °C foram adicionados TEA (59 µl, 0,42 mmol, 4,0 equiv) e isocianato de metila (9 mg, 0,16 mmol, 1,5 equiv). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, concentrada e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm,

acetonitrila a 10 a 80% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 34 mg (63%) de 8-(1-(4-cianofenil)etil)-N-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida como um óleo vermelho transparente. EMBR (ES) m/z 500 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,95 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,46 – 4,40 (m, 2H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EXEMPLO 28: SÍNTESE DE COMPOSTO 216

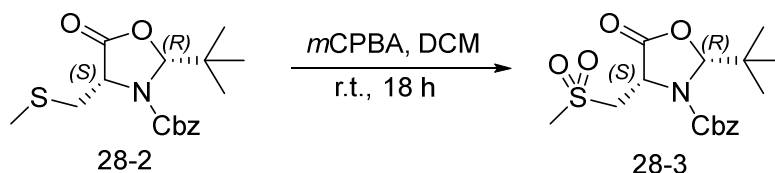
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-2



[00397] Essa etapa seguiu o método publicado em *Aust. J. Chem.*, 1993, 46, 73-93 e *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8, 5.120 a 5.125. (S)-S-metilcisteína (5,61 g, 41,5 mmol) foi tratada com uma solução de NaOH (1,7 g, 41,5 mmol, 1 equiv.) em água (25 ml) e após 5 minutos, a solução homogênea resultante foi evaporada até secar sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco. A essa mistura foi adicionada uma solução de pivaldeído (5,35 g, 62,2 mmol, 1,5 equiv.) em hexanos (75 ml). A suspensão resultante foi aquecida até refluxo com agitação por 24 h com um coletor Dean-Stark para remover a água. O refluxo foi interrompido periodicamente para raspar o material sólido das paredes do frasco para facilitar a agitação. Após refluxo por 24 h, a reação foi evaporada até secar fornecendo um sólido branco. Ao sólido branco suspenso em DCM (75 ml) resfriado até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado cloroformato de benzila (8,88 ml, 62,2 mmol, 1,5 equiv.). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 36 h, bruscamente arrefecida com NaHCO_3 aquoso saturado (50 ml), agitada por 3 h, e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (50

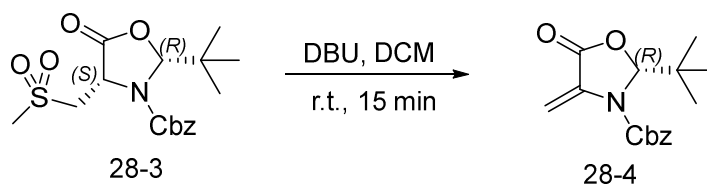
ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida e purificadas com cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (1/9) como eluentes para fornecer 3,0 g (21%) de (2*R*,4*S*)-2-(terc-butil)-4-((metiltio)metil)-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de benzila (visualizado com iodo) como um óleo incolor viscoso. EMBR (APCI) m/z 338,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,35 – 7,28 (m, 5H), 5,48 (s, 1H), 5,12 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 4,43 (dd, $J = 7,9, 5,7$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 14,0, 8,0$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 14,0, 5,7$ Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-3



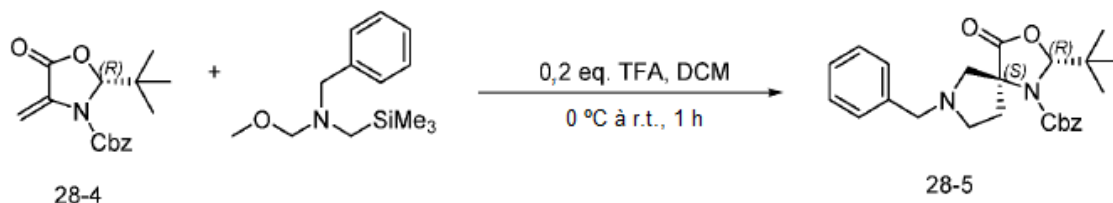
[00398] A uma solução de (2*R*,4*S*)-2-(terc-butil)-4-((metiltio)metil)-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de benzila (2,95 g, 8,7 mmol) em DCM (100 ml) foi adicionado *m*CPBA (3,77 g, 21,8 mmol, 2,5 equiv.). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 18 h e bruscamente arrefecida com NaHCO₃ aquoso saturado (150 ml). A fase aquosa foi extraída com DCM (50 ml). As fases orgânicas combinadas foram combinadas, secas com sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em gel de sílica usando EA / Hex (1/3) como eluente para fornecer 3,1 g (95%) de (2*R*,4*S*)-2-(terc-butil)-4-((metilsulfonil)metil)-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de benzila. EMBR (APCI) m/z 370,1 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,46 – 7,37 (m, 5H), 5,65 (s, 1H), 5,34 – 5,20 (m, 2H), 5,01 (dd, $J = 8,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 15,1, 8,0$ Hz, 1H), 3,49 – 3,36 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-4



[00399] Essa etapa foi seguida usando o método publicado em *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8, 5.120 a 5.125. A uma solução de (2R,4S)-2-(terc-butil)-4-((metilsulfonil)metil)-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de benzila (3,05 g, 8,3 mmol) em DCM (50 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado DBU (1,36 ml, 9,1 mmol, 1,1 equiv.) por gotejamento. A solução resultante foi agitada a 0 °C por 30 min, diluída em água (50 ml) e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água adicional (50 ml) duas vezes, seca com sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e purificada através de um tampão curto de gel de sílica usando EA / Hex (1/2) como eluentes para fornecer 2,3 g (94%) de (R)-2-(terc-butil)-4-metileno-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de benzila como um óleo incolor. EMBR (APCI) m/z 290,0 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,46 – 7,37 (m, 5H), 5,79 – 5,58 (m, 3H), 5,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H).

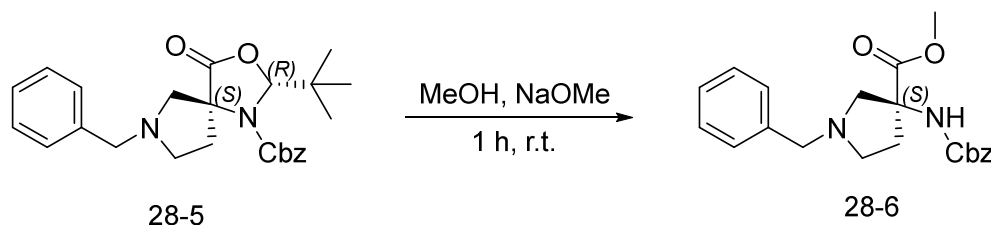
4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-5



[00400] Essa etapa seguiu o método publicado em *Tetrahedron Letters*, Vol. 33, No. 45, pp. 6.755 a 6.758, 1992 e *Synthetic Communications*, 25(9), 1.295 a 1.302 (1995). A uma solução de (R)-2-(terc-butil)-4-metileno-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de benzila (1,49 g, 5,1 mmol) em DCM (25 ml) foi adicionado N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil) benzilamina (3,95 ml, 15,4 mmol, 3 equiv.). À solução resultante resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado TFA (0,079 ml, 0,2 equivalente) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0 °C por 5 min e o banho de gelo foi removido. A

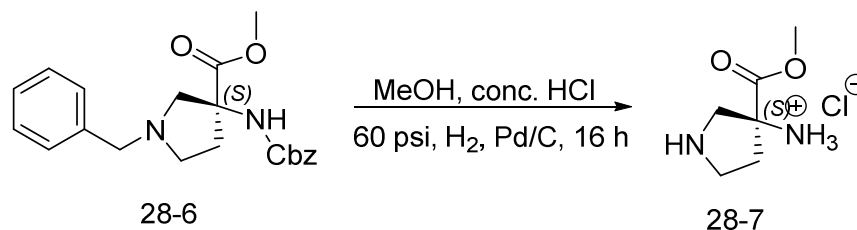
mistura foi agitada à r.t. por 1 h, diluída com DCM (40 ml), lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (50 ml), seca com sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (1/4) como eluentes para fornecer 2,2 g (96%) de (2*R*,5*S*)-7-benzil-2-(terc-butil)-4-oxo-3-oxa-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de benzila (2,20 g, 4,9 mmol, 96% de rendimento) como um óleo viscoso incolor. EMBR (APCI) m/z 423,3 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,45 – 7,32 (m, 5H), 7,28 – 7,17 (m, 5H), 5,58 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,01 – 2,58 (m, 4H), 2,22 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,83 (s, 9H).

5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-6



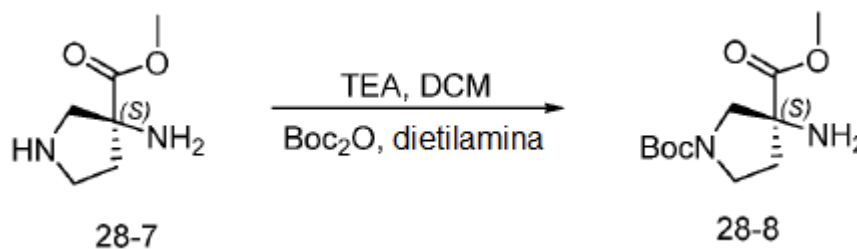
[00401] A uma solução de (2*R*,5*S*)-7-benzil-2-(terc-butil)-4-oxo-3-oxa-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de benzila (2,18 g, 5,2 mmol) em MeOH (30 ml) foi adicionado NaOMe (2,8 ml de 25% em MeOH,) por gotejamento à r.t. A mistura resultante foi agitada à r.t. por 30 min e diluída com EtOAc (200 ml), NH_4Cl saturado (100 ml) e água (100 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (1/1) como eluentes para fornecer 1,8 g (94%) de (*S*)-1-benzil-3-(((benziloxi)carbonil)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metila como um sólido pegajoso incolor. EMBR (APCI) m/z 369,2 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,37 – 7,18 (m, 10H), 5,04 (s, 2H), 3,73 – 3,43 (m, 5H), 3,12 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,61 (dt, $J = 9,3, 7,1$ Hz, 1H), 2,40 (ddd, $J = 13,2, 7,4, 5,6$ Hz, 1H), 2,05 (dt, $J = 13,6, 7,0$ Hz, 1H).

6. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-7



[00402] A uma solução de (S)-1-benzil-3-(((benziloxy)carbonil)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metila (1,78 g, 4,8 mmol) em MeOH (25 ml) foram adicionados HCl concentrado (0,150 ml) e paládio (5% em carbono, 300 mg). A mistura resultante foi espargida com hidrogênio por 30 minutos e, então, agitada à r.t. Sob hidrogênio (1 atm) por 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 691 mg (61%) de di-hidrogenocloreto (S)-3-aminopirrolidina-3-carboxilato de metila como um sal pegajoso. EMBR (APCI) m/z 145,1 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 3,73 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,29 (dt, *J* = 13,3, 8,5 Hz, 1H), 1,92 (td, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1H).

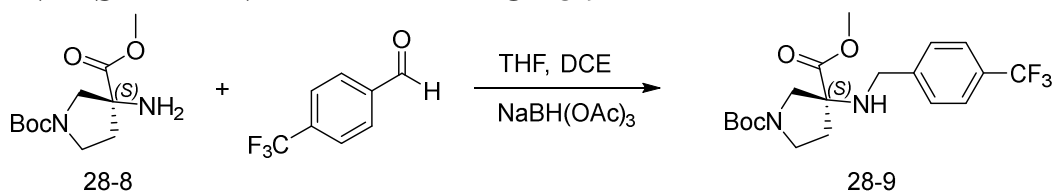
7. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-8



[00403] A uma solução de di-hidrogenocloreto (S)-3-aminopirrolidina-3-carboxilato de metila (631 mg, 2,9 mmol) em DCM (20 ml) foram adicionados TEA (3,1 ml, 22,0 mmol, 7,6 equiv.) e (Boc)₂O (960 mg, 4,4 mmol, 1,5 equiv.) em DCM (5 ml). A solução resultante foi agitada à r.t. por 15 min, bruscamente arrefecida com dietilamina (0,453 ml, 4,4 mmol, 1,5 equiv.), agitada à r.t. por 15 min, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml), seca com sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer 656 mg

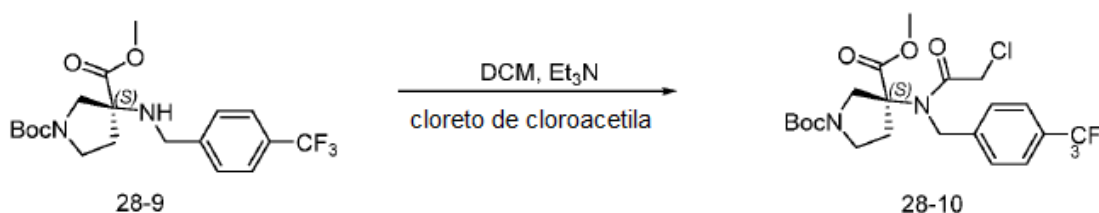
(61%) de 3-metil (*S*)-3-aminopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (APCI) m/z 189,1 ($M+H$)- C_4H_9). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 3,77 (s, 3H), 3,72 (dd, $J = 11,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,53 (dq, $J = 8,4, 4,6, 3,7$ Hz, 2H), 3,32 – 3,31 (m, 1H), 2,33 (dq, $J = 12,8, 8,2$ Hz, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

8. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-9



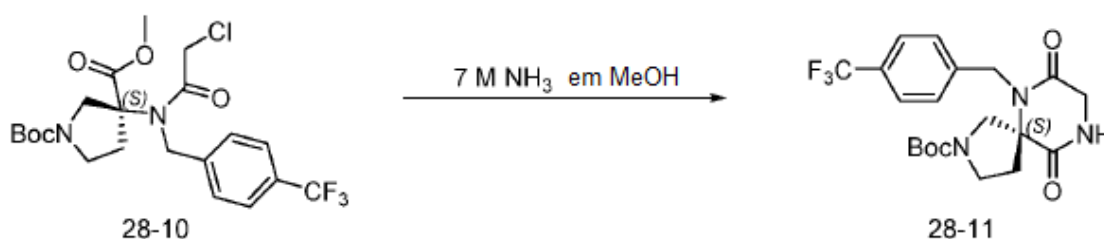
[00404] A uma mistura de 3-metil (*S*)-3-aminopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (1,20 g, 4,91 mmol) e *p*-trifluorometilbenzaldeído (1,71 g, 9,8 mmol, 2,0 equiv.) em uma mistura de THF (30 ml) e DCE (10 ml) foi adicionado HOAc (1 ml). À mistura resultante agitada à r.t. por 5 min foi adicionado STAB (5,21 g, 24,56 mmol, 5,0 equiv.). A mistura continuou a ser agitada à r.t. por 48 h, evaporada sob pressão reduzida e particionada entre DCM (150 ml) e $NaHCO_3$ saturado (60 ml). A fase aquosa foi extraída com DCM (25 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em gel de sílica usando EA / Hex (1/4) como eluentes para fornecer 1,2 g (62%) de 3-metil (*S*)-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (APCI) m/z 403,1 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 5H), 3,55 (qd, $J = 8,3, 7,9, 4,2$ Hz, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,09 (ddt, $J = 12,0, 7,5, 3,7$ Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 20,4$ Hz, 9H).

9. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-10



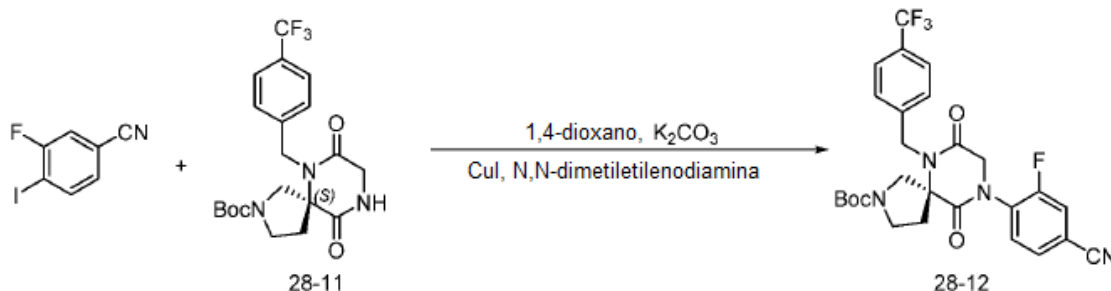
[00405] A uma mistura de 3-metil (*S*)-3-((4-(trifluorometil)benzil)amino) pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (1,20 g, 2,98 mmol) e TEA (6,24 ml, 44,73 mmol, 15,0 equiv.) em DCM (50 ml) resfriada até 0 °C foi adicionado cloreto de cloroacetila (3,37 g, 29,82 mmol, 10,0 equiv.) por gotejamento usando uma seringa. Após o término da adição, o banho de gelo foi removido. A suspensão marrom resultante foi agitada à r.t. por 1,5 h, diluída com DCM (75 ml) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (75 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA / Hex (4/6) como eluentes para fornecer 0,92 g (64%) de 3-metil (*S*)-3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (APCI) *m/z* 379,2 (*M*+*H* com perda de Boc). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,02 (d, *J* = 19,3 Hz, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 2,46 – 2,21 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 4,3 Hz, 9H).

10. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-11



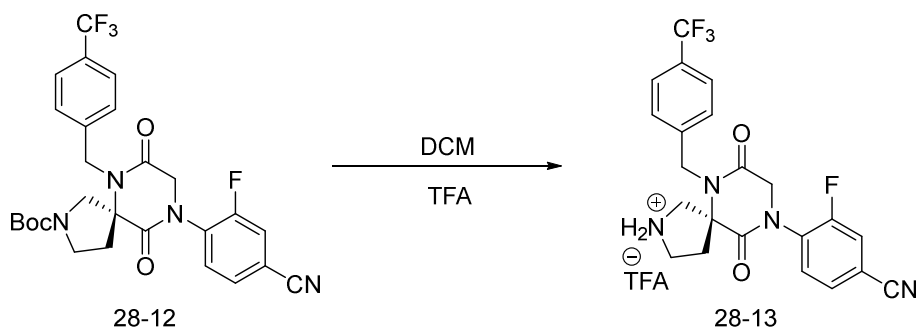
fornece 0,72 g (89%) de (S)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila. EMBR (APCI) m/z 372,1 (M+H) ($-C_4H_9$). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,01 (dd, $J = 33,8, 17,0$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 37,6, 17,1$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 3H), 2,49 – 2,33 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 24,0$ Hz, 9H).

11. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-12



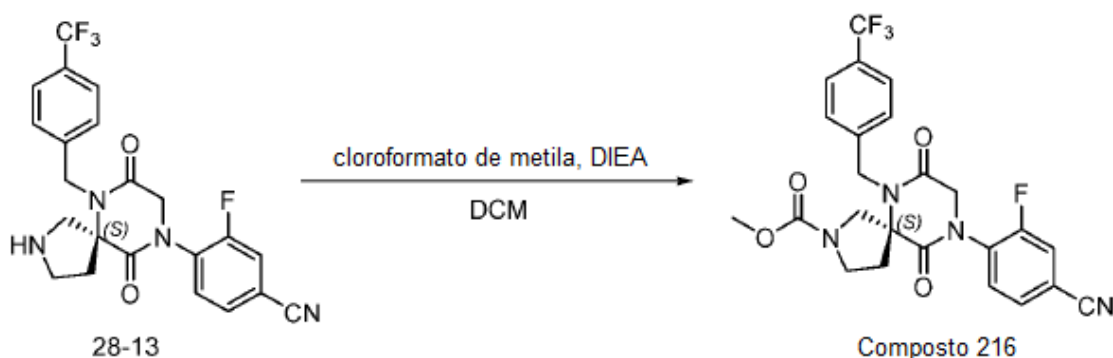
[00407] A uma mistura de (S)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila (280 mg, 0,63 mmol), CuI (60 mg, 0,32 mmol, 0,5 equiv.), K_2CO_3 (349 mg, 2,53 mmol, 4,0 equiv.) e iodeto de arila (234 mg, 0,95 mmol, 1,5 equiv.) em 1,4-dioxano (6 ml) foi adicionado N,N-dimetiletilenodiamina (0,034 ml, 0,32 mmol, 0,5 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a 115 °C sob N_2 por 18 h em um tubo vedado, resfriada até r.t., filtrada através de celite, lavada com dioxano adicional (15 ml) e DCM (30 ml), concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA / Hex (1/1) como eluentes para fornecer 187 mg (54%) de (S)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butila. EMBR (APCI) m/z 491,1 (M+H) ($-C_4H_9$). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,82 – 7,64 (m, 5H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,15 – 5,02 (m, 1H), 4,81 – 4,57 (m, 3H), 4,00 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,62 – 3,47 (m, 2H), 2,59 – 2,48 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 15,3$ Hz, 9H).

12. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 28-13



[00408] A uma solução de (*S*)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butila (186 mg, 0,34 mmol) em DCM (3 ml) foi adicionado TFA (3 ml). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 30 min e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 189 mg (99%) de (*S*)-4-(7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila como um sal TFA. EMBR (APCI) *m/z* 447,1 (*M*+*H*).

13. SÍNTESE DE COMPOSTO 216



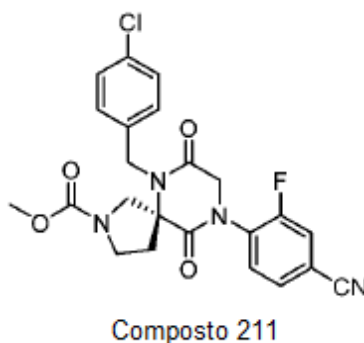
[00409] A uma mistura de sal TFA de (*S*)-4-(7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-il)-3-fluorobenzonitrila (30 mg, 0,054 mmol) e DIEA (0,047 ml, 0,27 mmol, 5,0 equiv.) em DCM (1,0 ml) foi adicionado cloroformato de metila (0,012 ml, 0,16 mmol, 3,0 equiv.). A mistura foi agitada à r.t. por 5 min, evaporada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa usando ACN / água a 10 a 100% (ambos com ácido fórmico a 0,1%; coluna Phenomenex Gemini C18 5 microns) para fornecer 21 mg (78%) de (*S*)-9-(4-ciano-2-fluorofenil)-7,10-dioxo-6-(4-(trifluorometil)benzil)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato

de metila (21 mg, 0,042 mmol, 78% de rendimento, Composto 216) como um sólido amorfo branco. EMBR (APCI) m/z 505 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,84 – 7,65 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,05 (dt, J = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,73 – 4,56 (m, 2H), 4,05 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,76 – 3,48 (m, 6H), 2,64 – 2,45 (m, 2H).

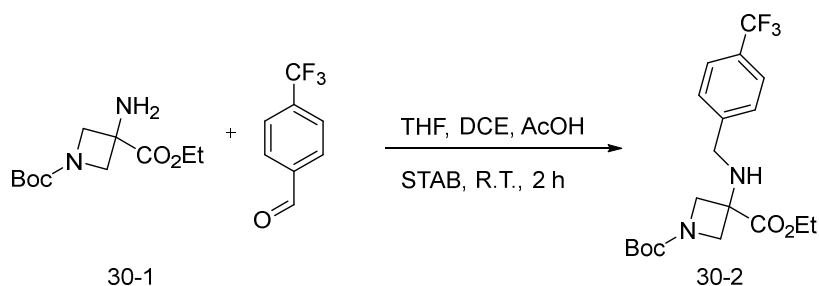
[00410] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 216:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
183	$M+H=486,1$
184	$M+H=487,2$
185	$M+H=452,1$
205	$M+H=455,1$
206	$M+H=455,1$
207	$M+H-Boc=413,1$
208	$M+H-Boc=447,1$
209	$M+H=489,2$
210	$M+H=497,2$
211	$M+H=471,1$
212	$M+H=495,2$
213	$M+H=481,2$
214	$M+H=469,1$
215	$M+H=531,2$
217	$M+H=529,2$
218	$M+H=503,2$
219	$M+H=515,2$
220	$M+H=441,1$
221	$M+H=483,2$
222	$M+H=475,1$
223	$M+H=517,2$
224	$M+H=478,1$
225	$M+H=443,2$

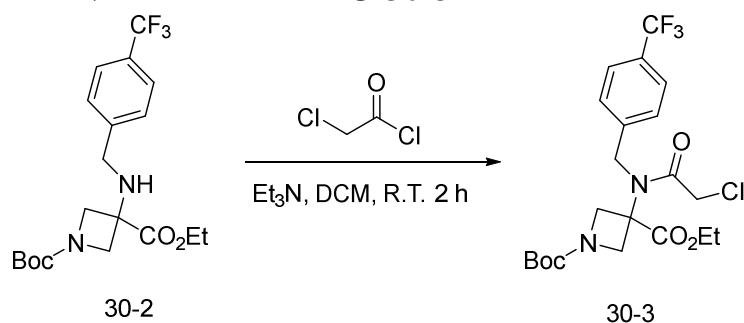
EXEMPLO 29: SÍNTESE DE COMPOSTO 211



[00411] Um método análogo ao Exemplo 28 foi usado com a única exceção que *p*-clorobenzaldeído foi usado na etapa 8 em vez de *p*-CF₃ benzaldeído.

EXEMPLO 30: SÍNTESE DE COMPOSTO 320**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 30-2**

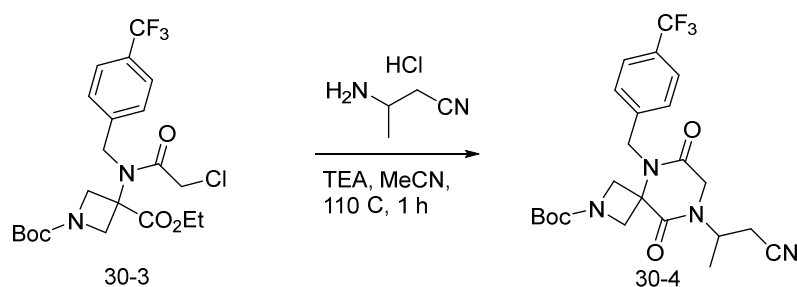
[00412] A uma solução de 3-etil 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (5,0 g, 20,5 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de THF (50 ml) e DCE (10 ml) foi adicionado 4-trifluorometilbenzaldeído (5,3 g, 30,7 mmol, 1,5 equiv). À mistura agitada por 15 min. foram adicionados STAB (13,0 g, 61,4 mmol, 3,0 equiv) e AcOH (5 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 2 h, evaporada sob pressão reduzida e particionada entre DCM (60 ml) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (60 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (25 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas através de celite, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em gel de sílica (gradiente de EtOAc/Hexanos a 0 a 100%) para fornecer 3-etil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila). EMBR (ES) m/z 347,15 ($M+H-^tBu$).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 30-3

[00413] A uma solução de 3-etil 3-((4-(trifluorometil)benzil)amino)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (20,5 mmol, 1,0 equiv) em DCM (50 ml) a 0 °C foram adicionados TEA (14,3 ml, 102 mmol, 5,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (3,3 ml, 40,9 mmol, 2,0 equiv). O banho de gelo foi

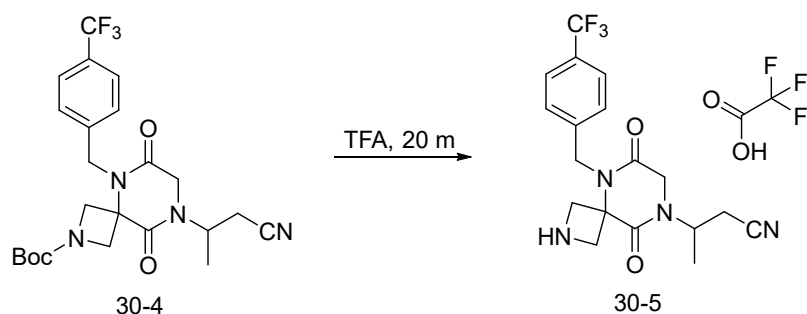
removido e a mistura foi agitada à r.t. por 2 h antes do derramamento em NH_4Cl aquoso saturado (200 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (100 ml) três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (gradiente de EtOAc/Hexanos a 0 a 100%) para render 8,2 g (84% em 2 etapas) de 3-etil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) como um sólido branco-sujo. EMBR (ES) m/z 479.15 ($M+H$).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 30-4



[00414] A uma solução de 3-etil 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (0,20 g, 0,42 mmol, 1,0 equiv) em ACN (2 ml) em um frasco de micro-ondas foram adicionados cloridrato de 3-aminobutanonitrila (76 mg, 0,63 mmol, 1,5 equiv) e TEA (175 μl , 1,3 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi aquecida a 110 °C no reator de micro-ondas por 1 h. A mistura contendo 8-(1-cianopropan-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butila foi usada diretamente na próxima etapa. EMBR (ES) m/z 481.1 ($M+H$).

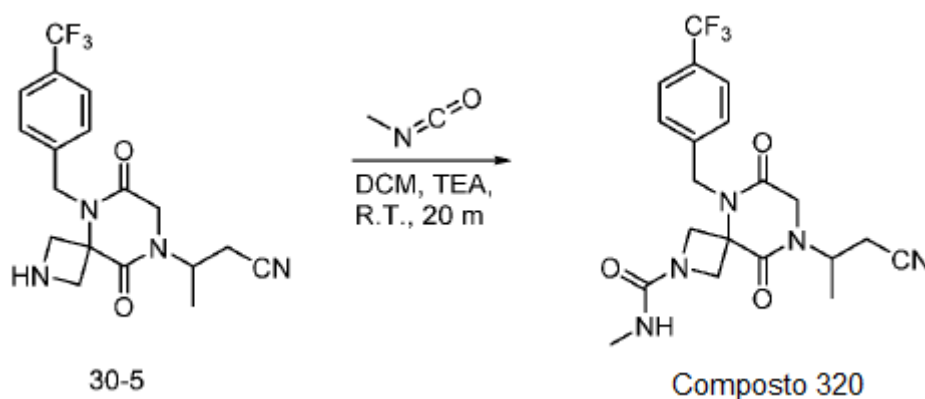
4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 30-5



[00415] À mistura contendo 8-(1-cianopropan-2-il)-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-

butila (202 mg, 0,42 mmol) em DCM foi adicionado TFA (2 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 20 minutos e concentrada para fornecer 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)butanonitrila. EMBR (ES) m/z 381.1 (M+H).

5. SÍNTESE DE COMPOSTO 320



[00416] A uma solução de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)butanonitrila (160 mg, 0,42 mmol) em DCM (3 ml) foram adicionados TEA (0,5 ml) e isocianato de metila (200 mg, 3,5 mmol, 8,3 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 20 min, evaporada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 70% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 6,8 mg (4% em 3 etapas) de 8-(1-cianopropan-2-il)-*N*-metil-6,9-dioxo-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida. EMBR (ES) m/z 438.1 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,22 – 5,01 (m, 2H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,44 (dd, $J = 17,3, 9,3$ Hz, 2H), 4,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 4,07 (dd, $J = 9,3, 0,6$ Hz, 2H), 2,98 (dd, $J = 17,1, 8,6$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 17,1, 6,1$ Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

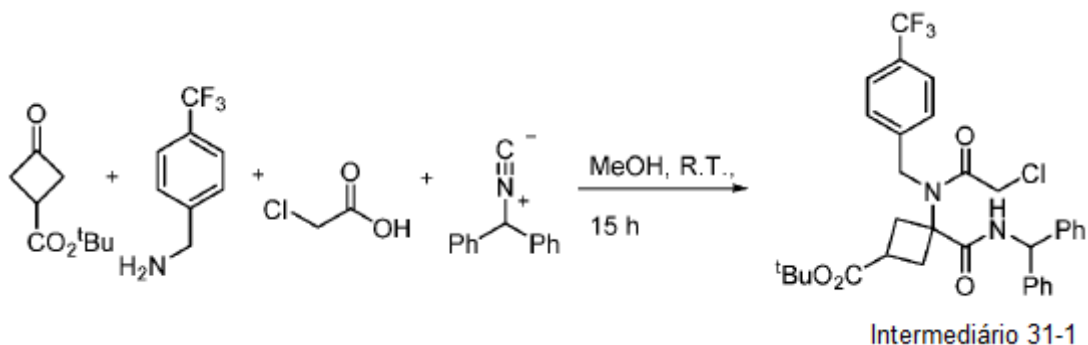
[00417] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 320:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
518A	M+H=464,2
516A	M+H=452,2
323	M+H=466,2

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
324	M+H=488,2
520A	M+H=463,2
326	M+H=452,2

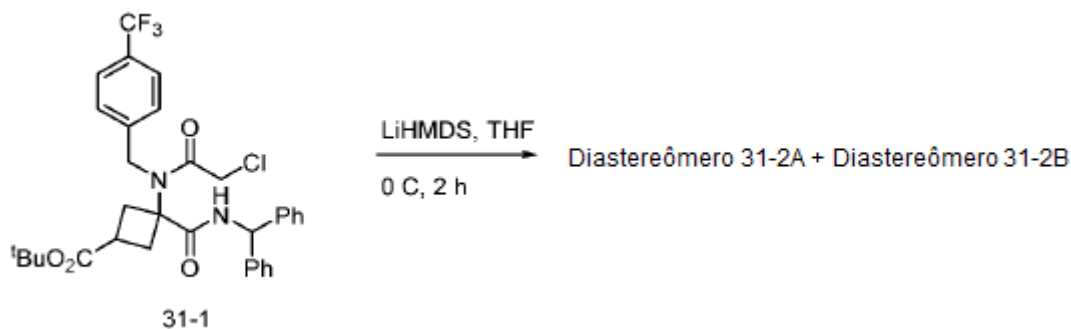
EXEMPLO 31: SÍNTESE DE COMPOSTO 429B

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 31-1



[00418] A uma mistura de 4-trifluorometilbenzilamina (1,8 g, 10,4 mmol, 1,0 equiv) e 3-oxociclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila (1,8 g, 10,4 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (30 ml) foram adicionados (isocianometileno)dibenzeno (2,1 g, 10,9 mmol, 1,05 equiv) e ácido cloroacético (1,0 g, 10,4 mmol, 1,05 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 15 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer 4,5 g (70%) de 3-(benzidrilcarbamoil)-3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)ciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1-1). EMBR (ES) m/z 615.2 (M+H).

2. SÍNTESE DE DIASTEREÔMERO 31-2A E DIASTEREÔMERO 31-2B



[00419] A uma solução de 3-(benzidrilcarbamoil)-3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)ciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila

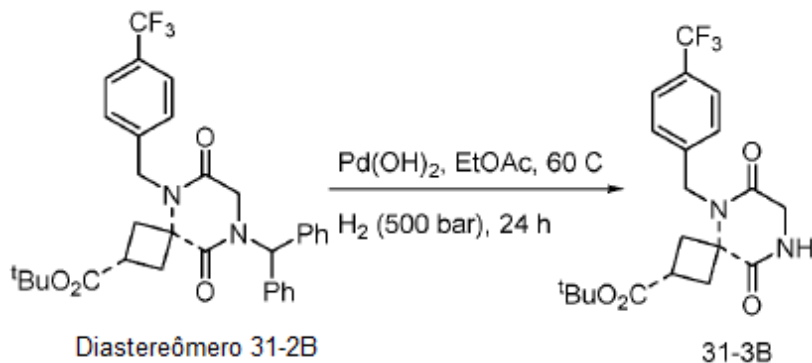
(Intermediário 31-1) (4,5 g, 7,3 mmol, 1,0 equiv) em THF (20 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado LiHMDS (1 M em THF, 8,8 mmol, 1,2 equiv) por gotejamento por 10 min. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 h, bruscamente arrefecida com MeOH (5 ml), concentrada em SiO₂ (20 g) e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer os diastereômeros correspondentes. Diastereômero 31-2A (1,8 g, 42%), diastereômero 31-2B (1,8 g, 42%).

[00420] Caracterização de Diastereômero 31-2A: EMBR (ES) *m/z* 579.2 (M+H). RMN de ¹H (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 8H), 7,17 – 7,06 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,68 – 2,46 (m, 4H), 1,29 (s, 9H).

[00421] Caracterização de Diastereômero 31-2B: EMBR (ES) *m/z* 579.2 (M+H). RMN de ¹H (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

[00422] O Diastereômero 31-2B foi usado nos exemplos subsequentes. Os compostos finais derivados do Diastereômero 31-2A foram isolados usando o Diastereômero 31-2A como o material de partida em uma sequência análoga.

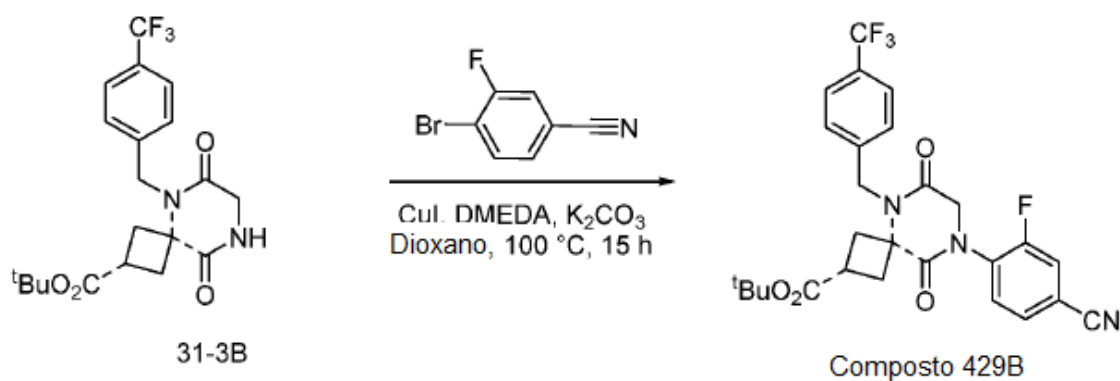
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 31-3B



[00423] A uma solução de Diastereômero 31-2B (1,8 g, 3,1 mmol, 1,0 equiv) em EtOAc (20 ml) foi adicionado Pd(OH)₂ (20% em carbono, 2 g). A

mistura foi espargida com hidrogênio por 10 min, aquecida a 60 °C sob hidrogênio (inicialmente a 4.826.329,90 Pa (700 psi)) por 24 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando MeOH/DCM (gradiente de 0 a 20%) para render 1,0 g (78%) de Intermediário 31-3B. EMBR (ES) m/z 357,1 (M+H-^tBu). RMN de ¹H: (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração stereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

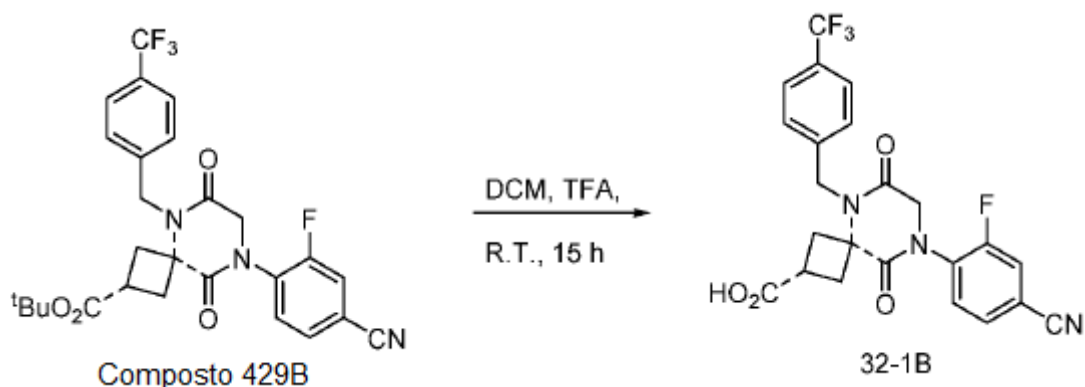
4. SÍNTESE DE 429B



[00424] A uma mistura de iodeto de cobre (109 mg, 0,57 mmol, 0,5 equiv), carbonato de potássio (0,32 g, 2,3 mmol, 2,0 equiv), 4-bromo-3-fluorobenzonitrila (0,27 g, 1,4 mmol, 1,2 equiv) e Intermediário 1-3B (0,47 g, 1,1 mmol, 1,0 equiv) em um frasco foram adicionados 1,4-dioxano (5 ml) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (61 μl, 0,57 mmol, 0,5 equiv). A mistura foi selada e aquecida a 100 °C por 4 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer 0,40 g (66%) dos Compostos 429B. EMBR (ES) m/z 476,1 (M+H-^tBu). RMN de ¹H (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 4H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,15 – 2,99 (m, 3H), 2,85 – 2,71 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

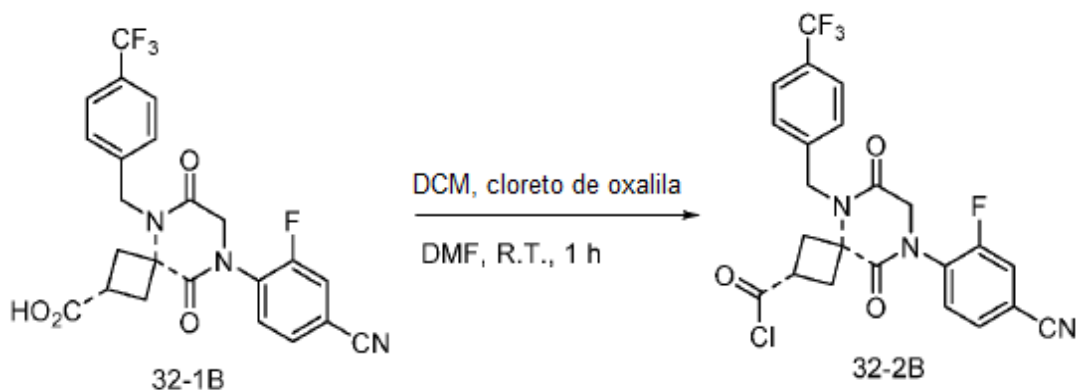
EXEMPLO 32: SÍNTESE DE COMPOSTO 486B

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 32-1B



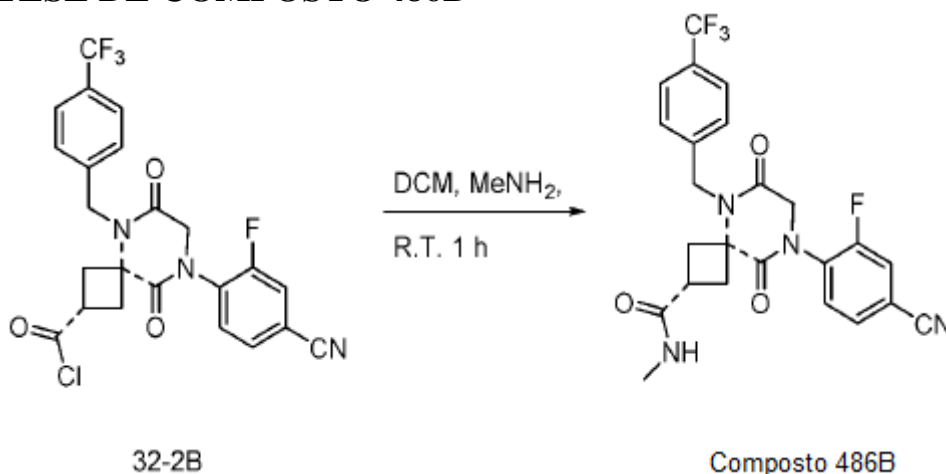
[00425] A um frasco contendo o Composto 429B (0,36 g, 0,68 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado TFA (5 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 15 h e concentrada para fornecer o Intermediário 32-1B. EMBR (ES) m/z 474,1 (M-H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração stereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 32-2B



[00426] Ao Intermediário 32-1B (0,32 g, 0,68 mmol, 1,0 equiv) dissolvido em DCM (5 ml) foram adicionados cloreto de oxalila (0,17 g, 1,36 mmol, 2,0 equiv) e uma gota de DMF (~50 mg). A mistura foi agitada à r.t. por 1 h e concentrada para fornecer o Intermediário 32-2B que foi usado diretamente sem caracterização.

3. SÍNTESE DE COMPOSTO 486B



[00427] Ao Intermediário 32-2B (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) dissolvido em DCM (3 ml) foi adicionada metilamina (2 M em THF, 2 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 1 h e concentrada. Esse material foi dissolvido em DMF (2,0 ml), filtrado e purificado com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 20 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 31,4 mg (64%) de Composto 486B. EMBR (ES) m/z 489.1 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 3H), 2,78 – 2,67 (m, 5H).

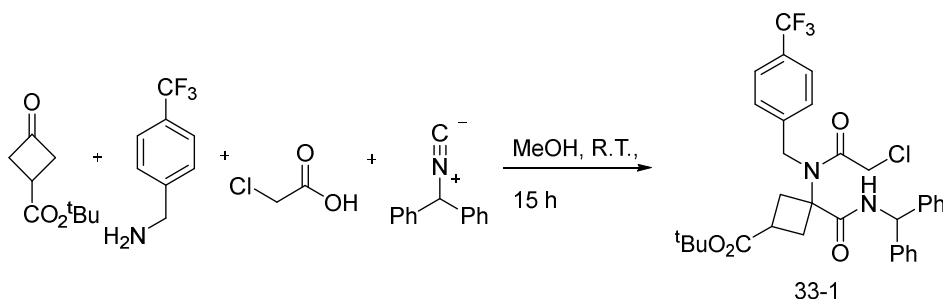
[00428] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 486B:

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ^1H
429B	M+H- ^iBu =476,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,64 (m, 5H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,87 – 2,79 (m, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
429A	M+H=532,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,12 – 3,01 (m, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
485A	M+H=475,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,82 – 2,76 (m, 4H)
485B	M+H=475,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 3H), 2,79 – 2,68 (m, 2H)
486B	M+H=489,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 3H), 2,78 – 2,67 (m, 5H)

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ¹ H
487A	M+H=503,2	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 4H)
486A	M+H=489,2	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,84 – 2,68 (m, 7H)
487B	M+H=503,2	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,29 – 3,09 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78 – 2,69 (m, 2H)
877A	M+H=485	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 4H).

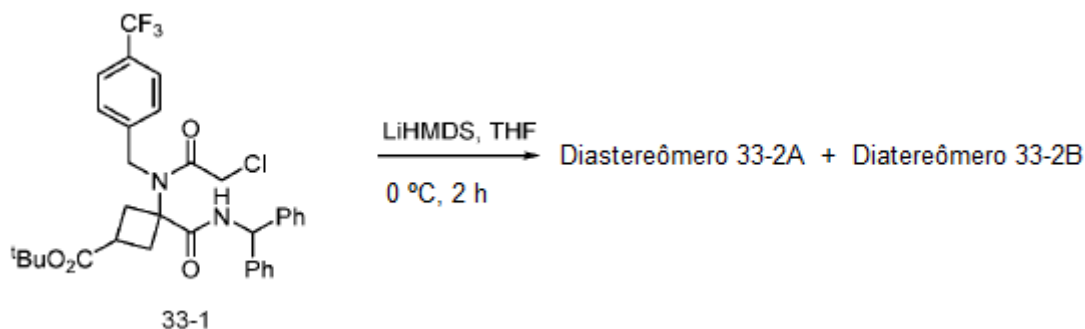
EXEMPLO 33: SÍNTESE DE COMPOSTO 444B

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 33-1



[00429] A uma mistura de 4-trifluorometilbenzilamina (3,2 g, 18,4 mmol, 1,0 equiv) e 3-oxociclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila (3,1 g, 18,4 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (30 ml) foram adicionados (isocianometileno)dibenzeno (3,7 g, 19,3 mmol, 1,05 equiv) e ácido cloroacético (1,8 g, 19,3 mmol, 1,05 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 15 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer 10,5 g (93%) de 3-(benzidrilcarbamoyl)-3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)ciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 33-1). EMBR (ES) m/z 615.25 (M+H).

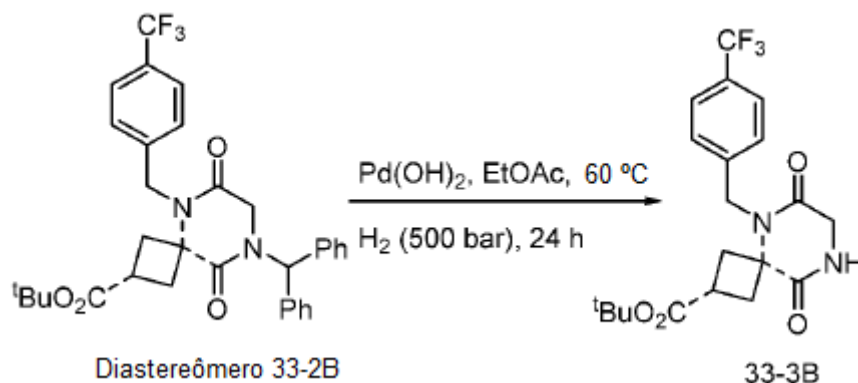
2. SÍNTESE DE DIASTEREÔMERO 33-2B



[00430] A uma solução de 3-(benzidrilcarbamoil)-3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)ciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 33-1) (10,5 g, 17,1 mmol, 1,0 equiv) em THF (200 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado LHMDS (1 M em THF, 20,5 mmol, 1,2 equiv) por gotejamento por 10 min. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 h, e MeOH foi adicionado (5 ml), concentrada em SiO₂ (20 g) e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer os diastereômeros correspondentes. Diastereômero 33-2A ((descartado), diastereômero 33-2B (3,0 g, 30%).

[00431] Caracterização de Diastereômero 33-2B: EMBR (ES) *m/z* 579.2 (M+H). RMN de ¹H (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

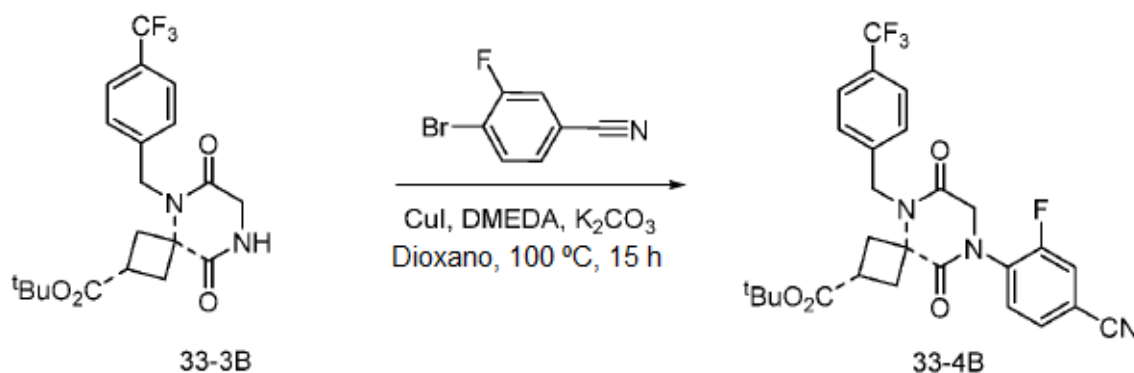
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 33-3B



[00432] A uma solução de Diastereômero 33-2B (3,0 g, 5,2 mmol, 1,0 equiv) em EtOAc (80 ml) foi adicionado Pd(OH)₂ (20% em carbono, 6 g). A

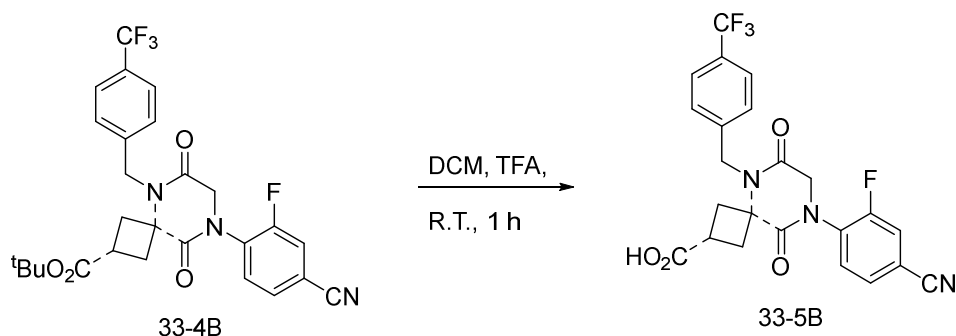
mistura foi espargida com hidrogênio por 10 min, aquecida a 60 °C sob hidrogênio (inicialmente a 3.447.378,50 Pa (500 psi)) por 24 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando MeOH/DCM (gradiente de 0 a 20%) para render 1,75 g (82%) de Intermediário 33-3B. EMBR (ES) m/z 357,1 (M+H-^tBu). RMN de ¹H: (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração estereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 33-4B



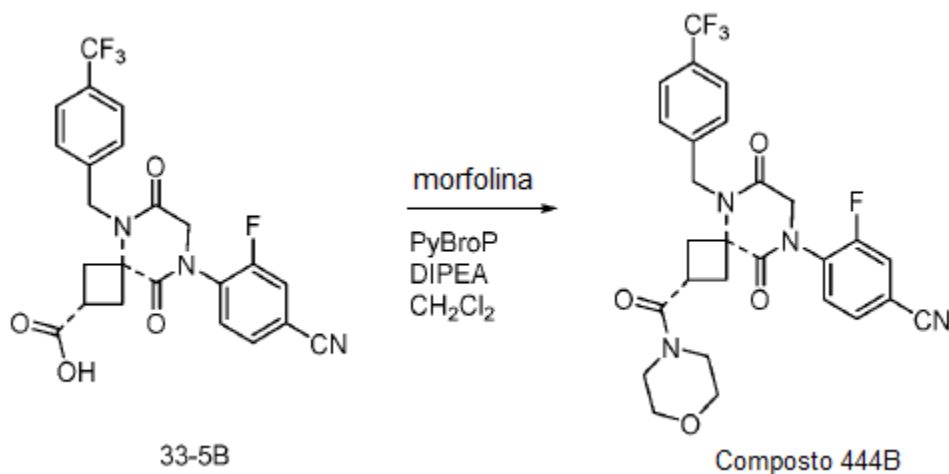
[00433] A uma mistura de iodeto de cobre (369 mg, 1,9 mmol, 0,5 equiv), carbonato de potássio (1,6 g, 11,6 mmol, 3,0 equiv), 4-bromo-3-fluorobenzonitrila (1,4 g, 7,0 mmol, 1,8 equiv) e Intermediário 33-3B (1,6 g, 3,9 mmol, 1,0 equiv) em um frasco foram adicionados 1,4-dioxano (16 ml) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (209 μl, 1,9 mmol, 0,5 equiv). A mistura foi selada e aquecida a 100 °C por 15 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer 1,7 g (84%) de Intermediário 33-4B. EMBR (ES) m/z 476,1 (M+H-^tBu). RMN de ¹H (CD₂Cl₂, 400 MHz, *ppm*) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,40 – 4,38 (m, 2H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 33-5B



[00434] A uma solução de Intermediário 1-4B (1,7 g, 3,3 mmol, 1,0 equiv) em DCM (18 ml) foi adicionado TFA (18 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 1 h e concentrada para fornecer o Intermediário 33-5B. EMBR (ES) m/z 474,0 (M-H).

6. SÍNTESE DE COMPOSTO 444B



[00435] A uma mistura de morfolina (9,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv), PyBroP (49 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv), e Intermediário 33-5B (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) em DCM (1 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado DIEA (0,073 ml, 0,42 mmol, 4,0 equiv) por gotejamento. A mistura foi aquecida até r.t., agitada por 30 min, concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 80% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render uma mistura, que foi purificada novamente por cromatografia em gel de sílica usando MeOH/DCM (1/9) para render 26,4 mg (46%) de Composto 444B. EMBR (ES) m/z 545

(M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 4H), 3,55 – 3,49 (m, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 5H), 2,81 – 2,72 (m, 2H).

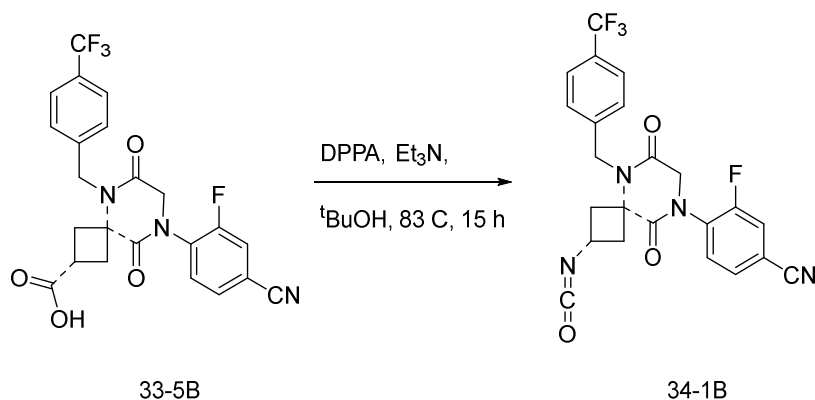
[00436] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 444B:

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ^1H
446B	M+H=515,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 4H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,33 – 2,23 (m, 2H)
448B	M+H=529,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 4H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 5,20 – 5,13 (m, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 3H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 0,80 – 0,69 (m, 2H), 0,69 – 0,58 (m, 2H)
450B	M+H=559,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 4H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 5,23 – 5,09 (m, 2H), 4,57 – 4,46 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,30 – 3,01 (m, 5H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H)
452B	M+H=531,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,95 – 4,80 (m, 3H), 4,55 – 4,49 (m, 4H), 3,21 – 3,09 (m, 3H), 2,84 – 2,72 (m, 2H)
458B	M+H=515,10	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,16 – 3,04 (m, 3H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 0,71 – 0,64 (m, 2H), 0,48 – 0,42 (m, 2H)
462B	M+H=545,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 3H), 2,80 – 2,67 (m, 2H), 2,28 – 2,16 (m, 4H)
469B	M+H=519,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 4H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 2H)
473B	M+H=565,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 4H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 3H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,59 – 2,43 (m, 2H)
477B	M+H=545,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 5,24 – 4,67 (m, 7H), 4,54 – 4,49 (m, 2H), 3,36 – 2,91 (m, 6H), 2,84 – 2,73 (m, 2H)
462A	M+H=545	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 3H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 2H).

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ¹ H
249B	M+H=529	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 4H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,76 – 1,61 (m, 2H).
878B	M+H= 481,0	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (br, 1H), 4,39 (br, 1H), 3,08 (p, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).
879B	M+H=467	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,49 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,05 (p, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 2,80 (p, <i>J</i> = 11,4 Hz, 4H).

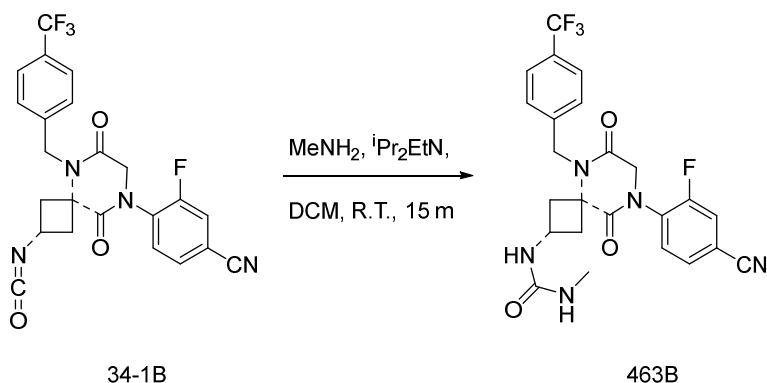
EXEMPLO 34: SÍNTESE DE COMPOSTO 463B

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 34-1B



[00437] A uma mistura de trietilamina (0,070 ml, 0,51 mmol, 1,2 equiv) e difenil fosforil azida (0,10 ml, 0,46 mmol, 1,1 equiv) em álcool *terc*-butílico (1,3 ml) foi adicionado o Intermediário 33-5B (0,20 g, 0,42 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi aquecida até 83 °C e agitada por 15 horas de um dia para o outro. A reação foi diluída em água e extraída três vezes com DCM. Os extratos de DCM foram combinados, secos com MgSO₄, filtrados, evaporados e purificados por cromatografia em gel de sílica usando EA em hexanos (gradiente a 0 a 100%) para render 94 mg (48%) de Intermediário 34-1B. RMN de ¹H (400 MHz, Cloreto de Metileno-*d*₂) δ 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,49 – 4,37 (m, 3H), 3,05 – 2,88 (m, 2H), 2,79 – 2,70 (m, 2H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração estereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

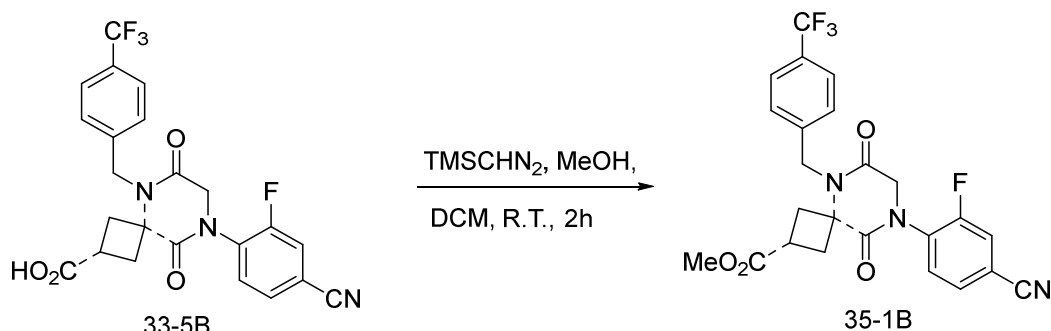
2. SÍNTESE DE COMPOSTO 463B



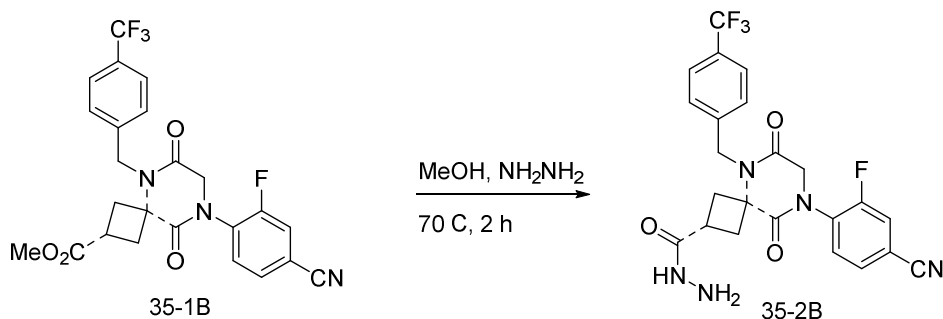
[00438] Ao Intermediário 34-1B (32 mg, 0,067, 1,0 equiv) em diclorometano seco (1 ml) foram adicionados di-isopropiletilamina (0,035 ml, 0,20 mmol, 3,0 equiv) seguido de metilamina (2,0 M/THF, 0,10 ml, 0,20 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi agitada por 15 minutos à r.t., evaporada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 80% em água com ácido fórmico a 0,1% em 25 min) para render 15 mg (45%) de composto 463B. EMBR (ES) m/z 504.1 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,66 (s, 3H).

[00439] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 463B:

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ^1H
463B	M+H=504,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,66 (s, 3H)
465B	M+H=530,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 4H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 0,70 – 0,64 (m, 2H), 0,46 – 0,40 (m, 2H)
467B	M+H=546,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,85 – 4,75 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,51 – 4,45 (m, 2H), 4,39 – 4,30 (m, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H)

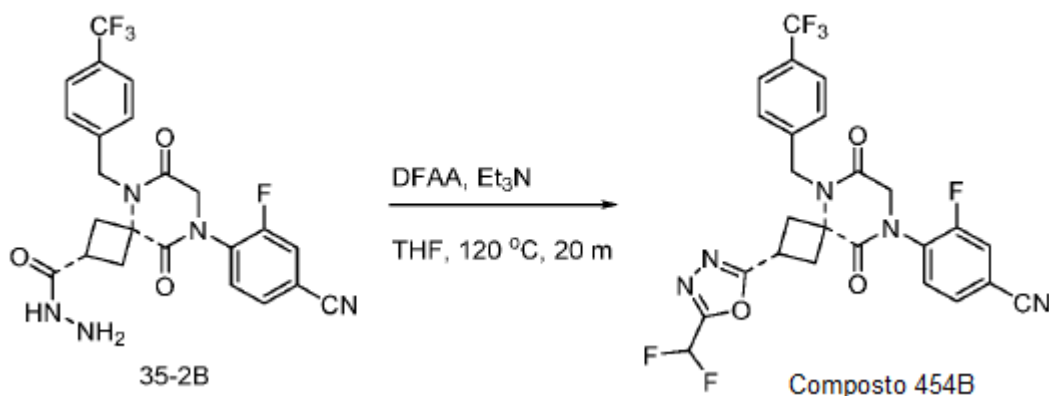
EXEMPLO 35: SÍNTESE DE COMPOSTO 454B**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 35-1B**

[00440] A uma solução de Intermediário 33-5B (0,25 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de DCM (10 ml) e MeOH (10 ml) foi adicionado TMSCHN₂ (2 M em hexanos, 0,79 ml, 3,0 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 2 h e concentrada para fornecer o Intermediário 35-1B. EMBR (ES) m/z 490.1 (M+H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração stereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 35-2B

[00441] A uma solução de Intermediário 35-1B (259 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (5 ml) foi adicionado NH₂NH₂ (35% em água, 1 ml). A mistura foi aquecida a 70 °C por 2 h, resfriada até r.t., concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando MeOH/DCM (1/4) para fornecer 75 mg (29% em 2 etapas) de Intermediário 35-2B. EMBR (ES) m/z 490.2 (M+H). RMN de ¹H: (Metanol-*d*₄, 400 MHz, ppm) δ 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 4H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,17 – 3,02 (m, 3H), 2,78 – 2,62 (m, 2H), 1,87 (s, 2H).

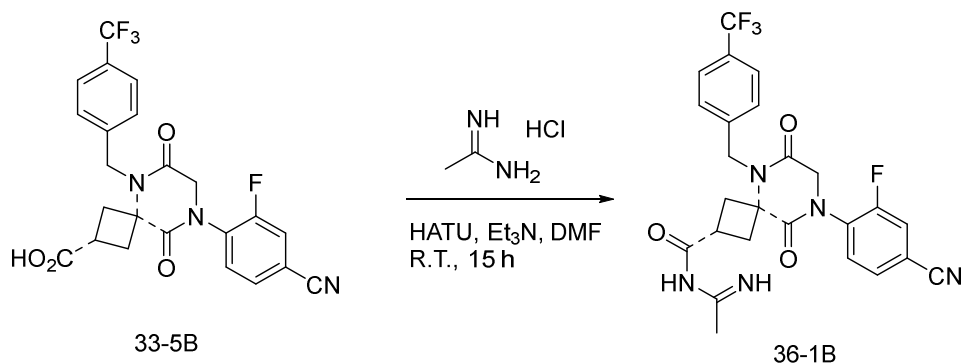
3. SÍNTESE DE COMPOSTO 454B



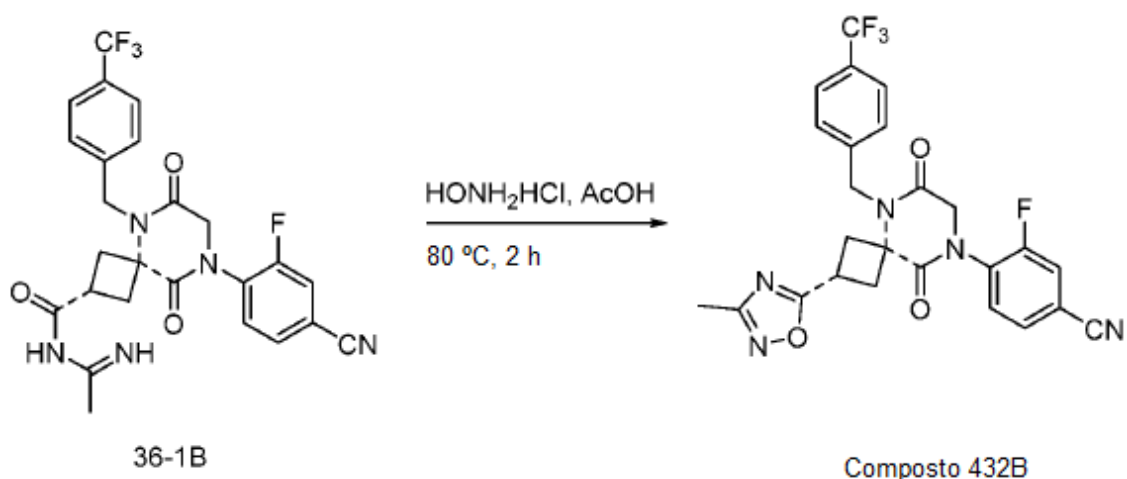
[00442] A uma solução de Intermediário 35-2B (25 mg, 0,051 mmol, 1,0 equiv) em THF (1 ml) foram adicionados TEA (0,2 ml) e anidrido difluoroacético (13 mg, 0,077 mmol, 1,5 equiv). A mistura resultante foi aquecida a 120 °C em um micro-ondas por 20 minutos e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 80% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 10,2 mg (36%) de Composto 454B. EMBR (ES) m/z 550.1 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, ppm) δ 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,92 (dq, $J = 10,8, 6,0, 5,4$ Hz, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 2H), 3,16 (dd, $J = 14,1, 10,5$ Hz, 2H).

[00443] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 454B:

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ^1H
430B	M+H=500,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,82 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 4H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 2H)
440B	M+H=514,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,48 (s, 3H)

EXEMPLO 36: SÍNTESE DE COMPOSTO 432B**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 36-1B**

[00444] A uma solução de Intermediário 33-5B (100 mg, 0,21 mmol, 1,0 equiv) em DMF (2 ml) foram adicionados HATU (88 mg, 0,23 mmol, 1,1 equiv), cloridrato de acetamidina (30 mg, 0,32 mmol, 1,5 equiv) e TEA (106 mg, 1,1 mmol, 5,0 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 15 h para fornecer o intermediário 36-1B, que foi usado diretamente na próxima etapa. EMBR (ES) m/z 516.1 (M+H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração estereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

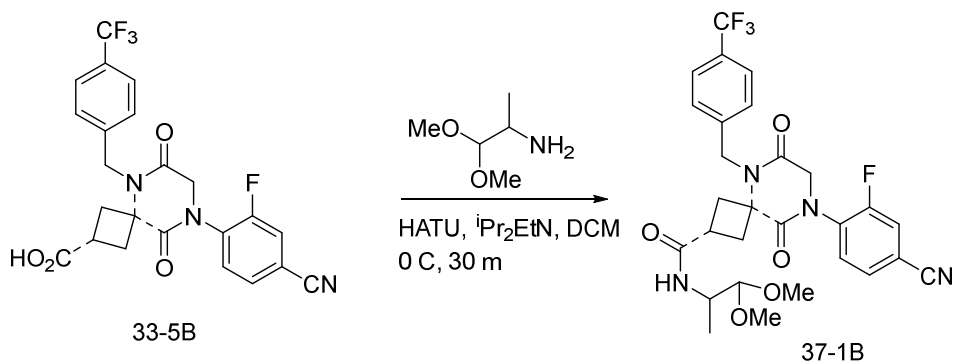
2. SÍNTESE DE COMPOSTO 432B

[00445] À solução de DMF contendo 36-1B foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (100 mg, 1,44 mmol, 6,9 equiv) e AcOH (2 ml). A mistura resultante foi aquecida a 80 °C por 2 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 20 a 100% em água, ambos com gradiente

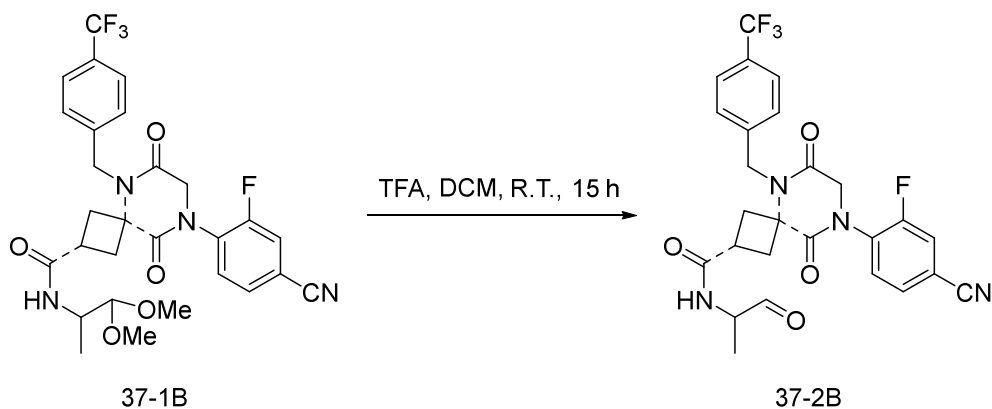
de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 15,3 mg (14% em 2 etapas) de composto 432B. EMBR (ES) m/z 514.1 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, ppm) δ 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

[00446] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 432B:

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ^1H
432B	M+H=514,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
434B	M+H=544,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,94 – 4,83 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,40 – 3,29 (m, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
438B	M+H=540,10	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 3H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,05 – 0,98 (m, 2H), 0,83 – 0,78 (m, 2H)
456B	M+H=550,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 4H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 6,95 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 2H)
880B	M+H=482	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 – 7,90 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,15 (tt, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 2H), 0,97 – 0,88 (m, 2H)
880A	M+H=482	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 – 7,99 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,45 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 2,15 (tt, J = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 1,17 – 1,04 (m, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 2H)
881B	M+H=442	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 – 7,89 (m, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,76 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 2H).
881A	M+H=442	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 – 8,00 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,65 – 3,48 (m, 1H), 3,07 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 10,7 Hz, 2H).

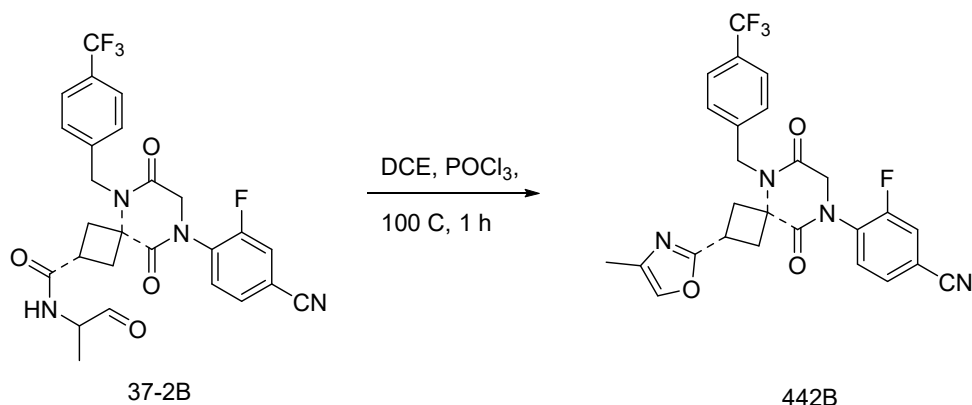
EXEMPLO 37: SÍNTESE DE COMPOSTO 442B**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 37-1B**

[00447] A uma solução de Intermediário 33-5B (200 mg, 0,42 mmol, 1,0 equiv) em DCM (2 ml) a 0 °C foram adicionados HATU (192 mg, 0,51 mmol, 1,2 equiv), 1,1-dimetoxipropân-2-amina (55 mg, 0,46 mmol, 1,1 equiv) e DIEA (106 mg, 1,1 mmol, 5,0 equiv). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica (12 g, 60 µm, MeOH a 0 a 10% em gradiente de DCM) para fornecer o intermediário 37-1B. EMBR (ES) *m/z* 577.2 (M+H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 37-2B

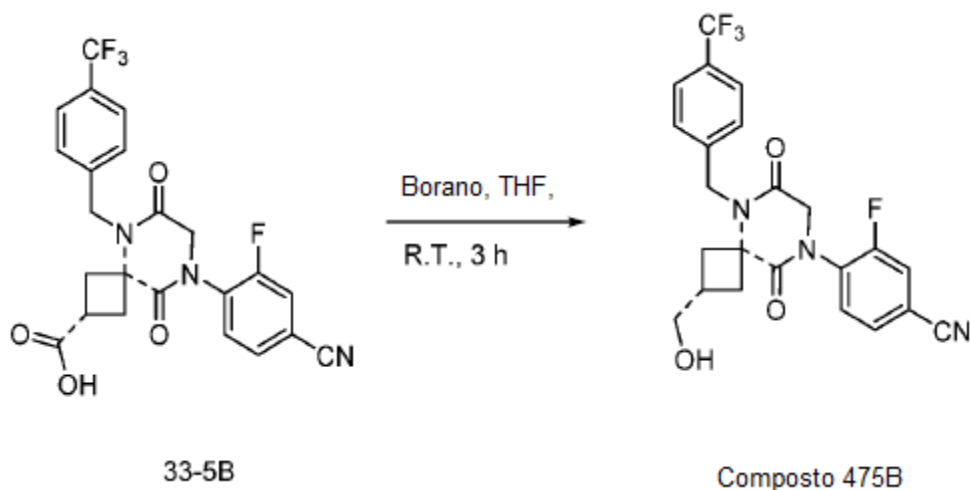
[00448] A uma solução de Intermediário 37-1B em DCM (3 ml) foi adicionado TFA (0,3 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 15 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica (4 g, 60 µm, MeOH a 0 a 10% em gradiente de DCM) para fornecer o Intermediário 37-2B. EMBR (ES) *m/z* 531.2 (M+H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração estereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

3. SÍNTESE DE COMPOSTO 442B



[00449] A uma solução de Intermediário 37-2B em DCE (2 ml) foi adicionado POCl_3 (1 ml) e a mistura foi agitada a 100 °C por 1 h. A mistura foi concentrada, diluída com DCM e derramada em solução de NaOH (1 N). A camada aquosa foi extraída com DCM (3X). As camadas de DCM combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 , filtradas, concentradas e purificadas com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 33,9 mg (33% em 3 etapas) de Composto 442B. EMBR (ES) m/z 513.1 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, *ppm*) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,49 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).

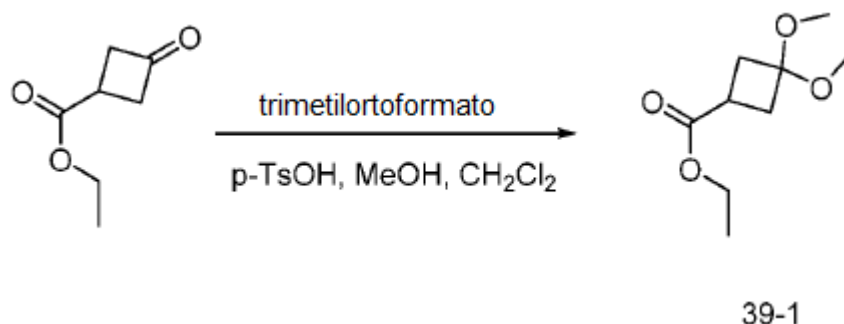
EXEMPLO 38: SÍNTESE DE COMPOSTO 475B



[00450] A uma mistura de Intermediário 33-5B (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) em THF (5 ml) foi adicionado borano em THF (1,0 M, 0,21 ml, 0,21 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 3 h, bruscamente arrefecida com MeOH e concentrada sob pressão reduzida. Esse material foi dissolvido em 2 ml de DMF e purificado com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 70% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render uma mistura, que foi purificada novamente com as mesmas condições para render 4,3 mg (9%) de Composto 475B. EMBR (ES) m/z 462.1 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 4H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,57 – 3,54 (m, 2H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,44 (m, 3H).

EXEMPLO 39: SÍNTESE DE COMPOSTO 479B

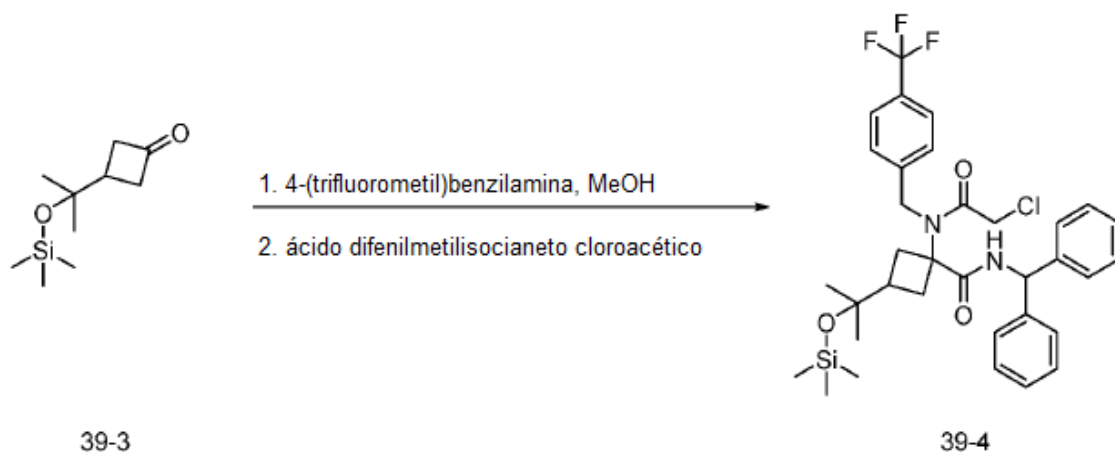
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 39-1



[00451] À solução de 3-oxociclobutanocarboxilato de etila (5,0 g, 35 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de diclorometano seco (50 ml) e metanol seco (50 ml) foram adicionados trimetilortoformato (38 ml, 350 mmol, 10 equiv) e ácido p-toluenossulfônico monoidratado (0,67 g, 3,5 mmol, 0,10 equiv) sequencialmente. A mistura foi agitada de um dia para o outro, concentrada, diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado duas vezes e salmoura, seca com sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (80 g, acetato de etila a 0 a 20% em gradiente de hexanos por 25 minutos) para render 4,6 g (70%) de 3,3-dimetoxiciclobutano-1-carboxilato de etila como um óleo

adicionados trietilamina (1,6 ml, 12 mmol, 1,9 equiv) e seguido de clorotrimetilsilano (1,2 ml, 9,1 mmol, 1,5 equiv) por gotejamento. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, agitada por 3 dias, diluída em água e extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (12 g, acetato de etila a 0 a 20% em gradiente de hexanos por 11 minutos) para render 1,1 g (92%) de 3-(2-((trimetilsilil)oxi)propan-2-il)ciclobutan-1-ona (Intermediário 39-3) como um óleo incolor. RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 3,07 – 2,98 (m, 2H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 1,25 (s, 6H), 0,12 (s, 9H).

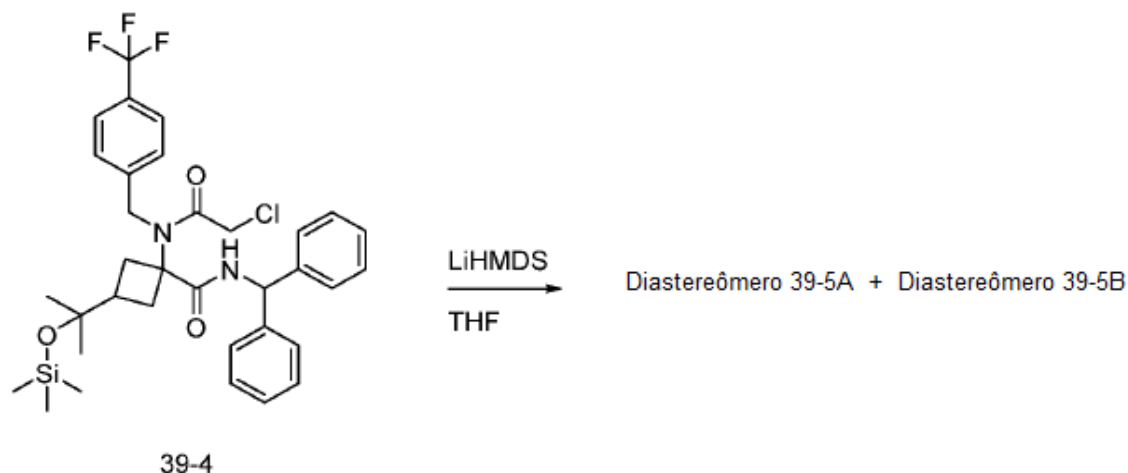
4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 39-4



[00454] A uma solução de 3-(2-((trimetilsilil)oxi)propan-2-il)ciclobutan-1-ona (0,5 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv) em metanol seco (7,5 ml) foi adicionada 4-(trifluorometil)benzilamina (0,36 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi agitada por 5 min. A essa mistura foram adicionados isocianeto de difenilmetila (0,48 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv) e ácido cloroacético (0,24 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi agitada por 1 h, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (40 g, acetato de etila a 0 a 20% em gradiente de hexanos por 14 minutos) para render 0,86 g (53%) de *N*-benzidril-1-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)-3-(2-((trimetilsilil)oxi)propan-2-il)ciclobutano-1-carboxamida (Intermediário 39-4, mistura de

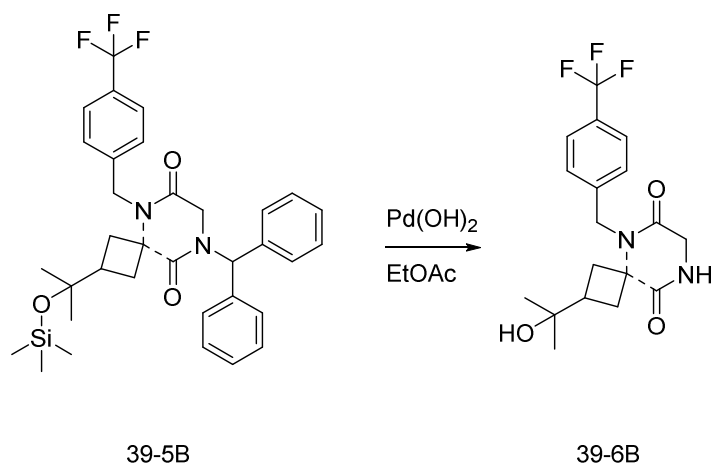
estereoisômeros) como um sólido branco. EMBR (ES) 573 (M+H-TMS). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,68 – 7,23 (m, 14H), 6,14 – 6,06 (m, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 2H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 6H), 0,44 – 0,00 (m, 9H).

5. SÍNTESE DE DIASTEREÔMERO 39-5B



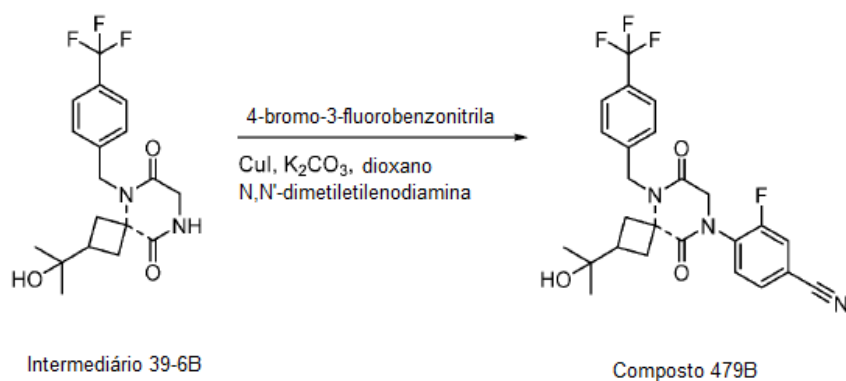
[00455] A uma solução de *N*-benzidril-1-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)-3-(2-((trimetilsilil)oxi)propan-2-il)ciclobutano-1-carboxamida (0,86 g, 1,3 mmol, 1,0 equiv) em THF seco (9 ml) a 0 °C foi adicionado LHMDS (1,0 M, 1,6 ml, 1,6 mmol, 1,2 equiv) em THF seco (9 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 h, lentamente arrefecida com MeOH, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (40 g, acetato de etila a 0 a 20% em gradiente de hexanos por 28 minutos) para render o Diastereômero 39-5A que foi descartado e 0,4 g (49%) do Diastereômero 39-5B como um óleo incolor. EMBR (ES) 537 (M+H-TMS). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 6H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,17 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,17 – 2,04 (m, 3H), 1,06 (s, 6H), 0,12 (s, 9H).

6. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 39-6B



[00456] A uma solução de Diastereômero 39-5B (0,40 g, 0,65 mmol, 1,0 equiv) em acetato de etila (25 ml) foi adicionado hidróxido de paládio a 20% em carbono (1,5 g, 2,1 mmol, 3,3 equiv), e a mistura resultante é espargida com hidrogênio por 5 min, seguido de agitação sob 3.447.378,50 Pa (500 psi) em um reator de pressão Parr a 50 °C por 18 h. A mistura de reação foi, então, resfriada, filtrada através de um tampão de celite, concentrada e purificada por cromatografia (12 g, 60 um, metanol a 0 a 10% em gradiente de diclorometano por 22 minutos) para render 0,13 g (57%) de intermediário 39-6B como um sólido branco. EMBR (ES) 371 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 6,80 – 6,55 (m, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 2H), 4,05 – 4,02 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,48 – 2,24 (m, 3H), 1,06 – 1,02 (m, 6H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração stereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

7. SÍNTESE DE COMPOSTO 479B



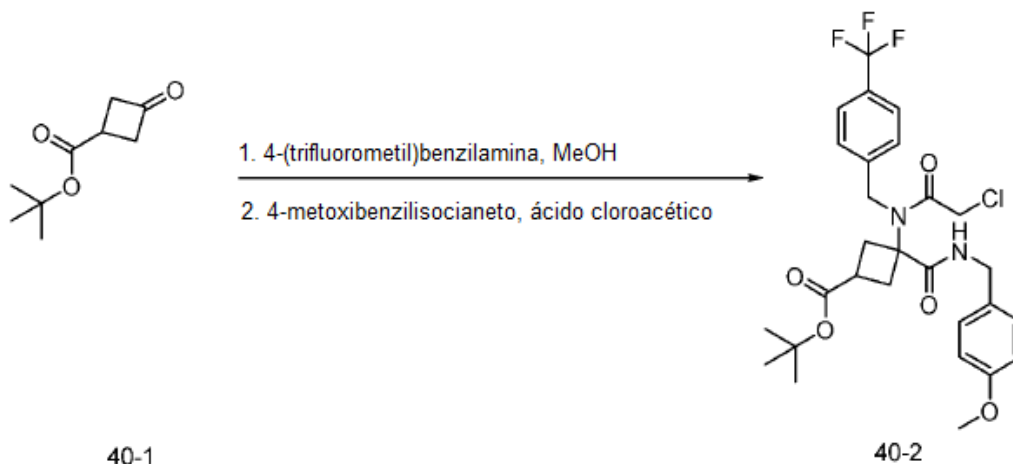
[00457] 4-Bromo-3-fluorobenzonitrila (65 mg, 0,33 mmol, 1,8 equiv), iodeto de cobre (I) (17 mg, 0,090 mmol, 0,50 equiv), e carbonato de potássio (75 mg, 0,54 mmol, 3,0 equiv) foram combinados em um frasco que foi purgado com nitrogênio a vácuo 3 vezes. A essa mistura foram adicionados *N,N*-dimetiletilenodiamina (0,010 ml, 0,090 mmol, 0,50 equiv), intermediário 6-6B (67 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv), e dioxano seco (1 ml). O vaso de reação foi, então, aquecido a 100 °C com agitação de um dia para o outro, resfriado até r.t., filtrado e purificado por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21.2 mm, acetonitrila a 10 a 90% em água com ácido fórmico a 0,1% em 25 minutos. As frações combinadas foram purificadas novamente por cromatografia em gel de sílica (4 g, 60 um, acetato de etila a 0 a 100% em gradiente de hexanos por 11 min) para render 34 mg (38%) de Composto 479B. EMBR (ES) 490 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 4H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 3H), 1,05 (s, 6H).

[00458] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 479B:

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ¹ H
479B	M+H=490,2	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 4H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 3H), 1,05 (s, 6H)
481B	M+H=499,1	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 3H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 2H), 2,49 – 2,33 (m, 3H), 1,07 (s, 6H)

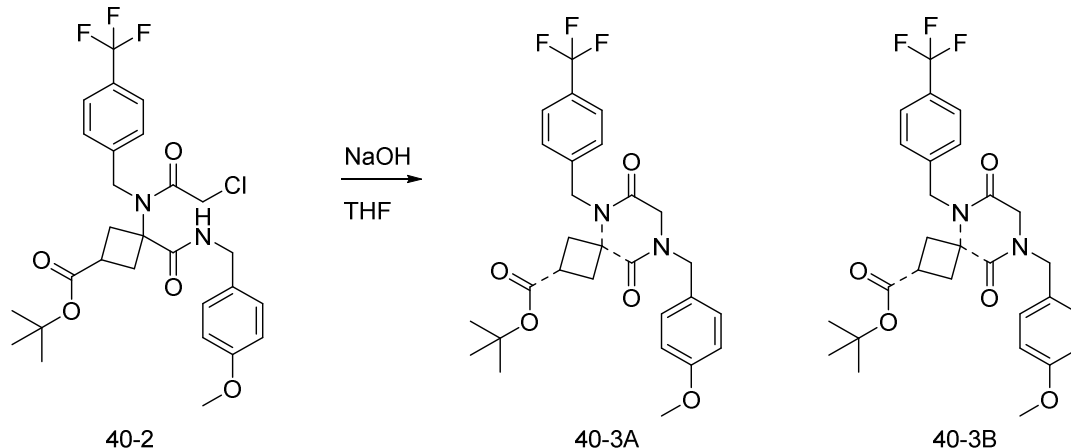
EXEMPLO 40: SÍNTESE DE COMPOSTO 436B

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 40-2



[00459] A uma solução de 3-oxociclobutanocarboxilato de *terc*-butila (5,8 g, 34 mmol, 1,0 equiv) em metanol seco (75 ml) a 0 °C foi adicionado 4-(trifluorometil)benzilamina (4,8 ml, 34 mmol, 1,0 equiv). A mistura foi imediatamente aquecida até r.t., agitada por 5 min à r.t., e resfriada novamente até 0 °C, seguido de adição de 4-metoxibenzilisocianeto (5,0 g, 34 mmol, 1,0 equiv) e ácido cloroacético (3,2 g, 34 mmol, 1,0 equiv) sequencialmente, aquecida até r.t., agitada por 1 h, concentrada e purificada por cromatografia em sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100% e 100%) e, então, MeOH/DCM (1/9) como eluentes para render 11,4 g (79%) de 3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)-3-((4-metoxibenzil)carbamoil)ciclobutano-1-carboxilato como uma mistura de isômeros. EMBR (ES) m/z 569 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 3,93 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,81 (m, 3H), 3,03 – 2,75 (m, 3H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

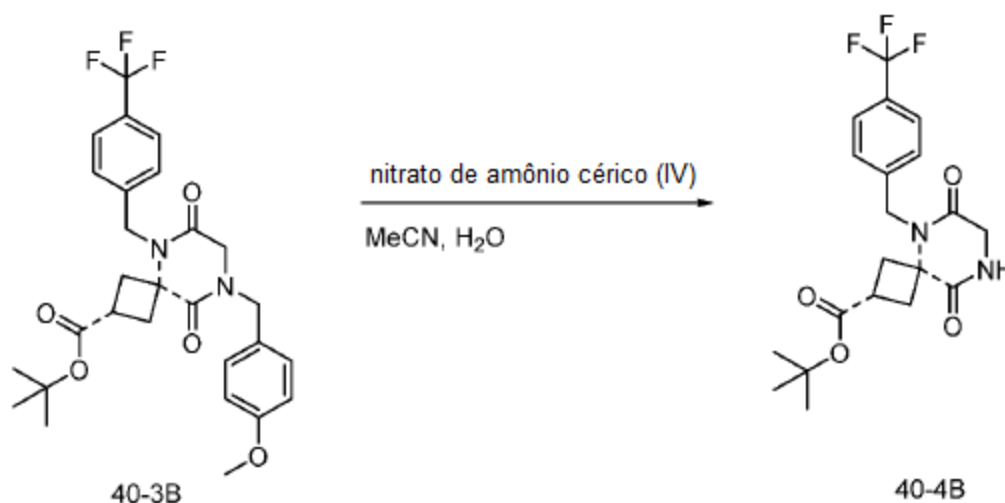
2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 40-3B



[00460] A uma solução de 3-(2-Cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)-3-((4-metoxibenzil)carbamoil)ciclobutano-1-carboxilato (11,4 g, 20 mmol, 1,0 equiv) em THF (60 ml) resfriada até 0 °C foi adicionado hidróxido de sódio (1 N, 60,0 ml, 60,1 mmol, 3,0 equiv) em água por gotejamento. A mistura foi deixada aquecer até r.t., agitada por 3 h,

parcialmente concentrada e extraída com acetato de etila três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 50%, isocrático a 50%, gradiente de 50 a 100%) para render o primeiro diastereômero eluído 40-3A que foi descartado e 2,1 g (20%) do segundo diastereômero eluído 40-3B. EMBR (ES) m/z 533 ($M+H$). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 6,96 – 6,90 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada -- indica que a configuração stereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

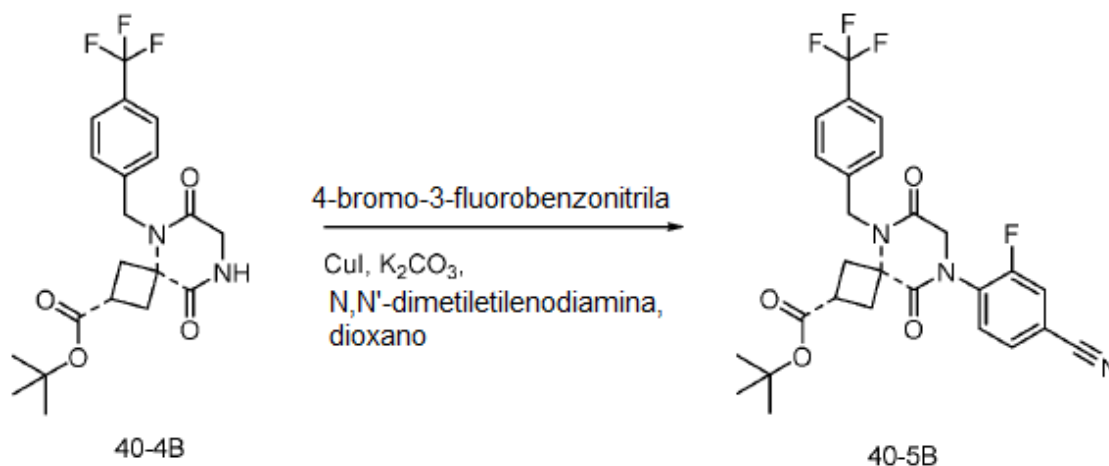
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 40-4B



[00461] A uma solução de 40-3B (2,1 g, 3,9 mmol, 1,0 equiv) em acetonitrila (32 ml) resfriada a 0 °C foi adicionado nitrato de amônio cérico (IV) (6,4 g, 11,7 mmol, 3,0 equiv) em água (16 ml) por gotejamento. A mistura foi sonicada por 10 min, agitada por 1 h à r.t., concentrada e extraída com acetato de etila três vezes. As lavagens orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica usando MeOH/DCM (gradiente de 0 a 10%) como eluentes. As frações foram coletadas e purificadas novamente por

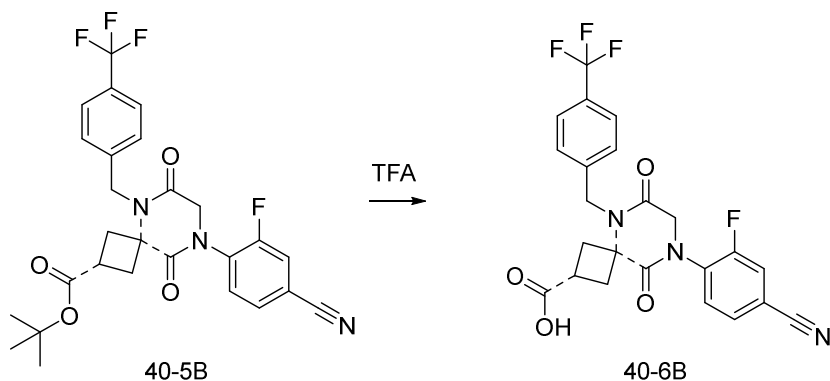
cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) como eluente para render 0,44 g (28%) de 40-4B. EMBR (ES) m/z 357 ($M+H$ -terc-butila). RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 – 4,04 (m, 2H), 3,09 – 2,92 (m, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 40-5B



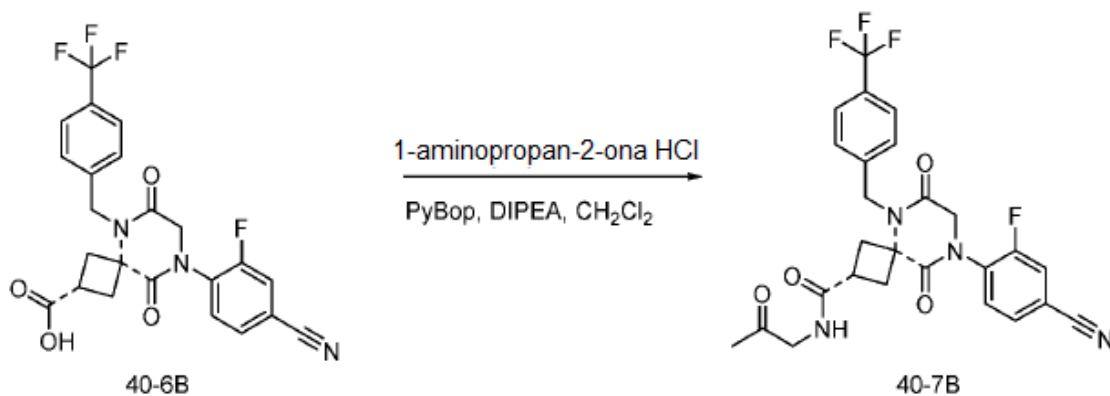
[00462] A uma mistura de 40-4B (0,37 g, 0,90 mmol, 1,0 equiv), 4-bromo-3-fluorobenzonitrila (0,33 g, 1,6 mmol, 1,8 equiv), iodeto de cobre (I) (0,086 g, 0,45 mmol, 0,5 equiv) e carbonato de potássio (0,38 g, 2,7 mmol, 3,0 equiv) em um frasco purgado com nitrogênio a vácuo foram adicionados *N,N'*-dimetiletilenodiamina (0,049 ml, 0,45 mmol, 0,5 equiv) e dioxano seco (4 ml). A mistura foi aquecida a 100 °C por 15 h, filtrada através de celite, concentrada e purificada por cromatografia em sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) como eluente para render 0,29 g (61%) de 40-5B. EMBR (APCI) m/z 476,1 ($M+H-C_4H_9$) RMN de ^1H (400 MHz, Cloreto de Metileno- d_2) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,40 – 4,38 (m, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 40-6B



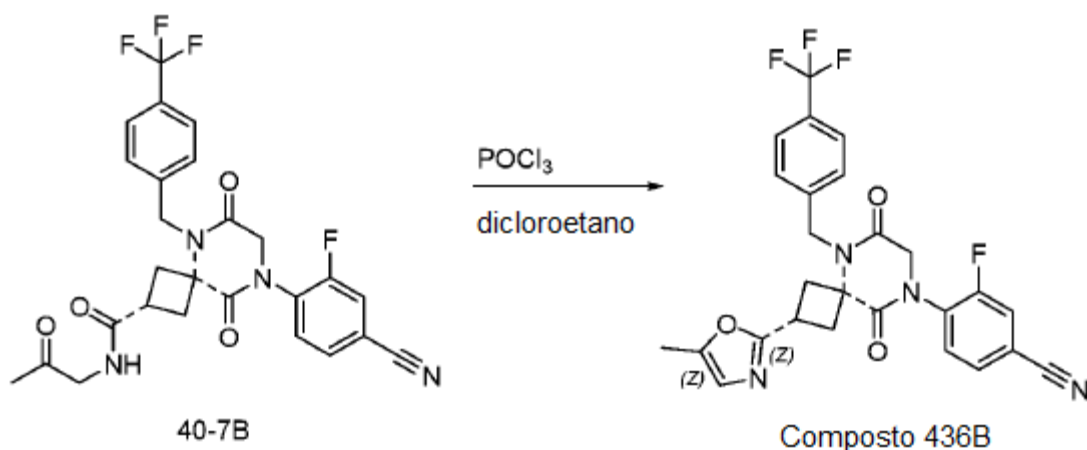
[00463] 40-5B (0,29 g, 0,55 mmol, 1,0 equiv) e TFA (3,0 ml, 39 mmol, 71 equiv) foram combinados, agitados por 30 min, concentrados e secos sob vácuo para render 40-6B. EMBR (ES) m/z 476 (M+H).

6. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 40-7B



[00464] A uma mistura de 1-aminopropan-2-ona HCl (10 mg, 0,092 mmol, 0,92 equiv), PyBop (52 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv), e 40-6B (49 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) em DCM seco (1 ml) foi adicionado DIEA (0,073 ml, 0,42 mmol, 4,2 equiv). A mistura foi agitada por 30 min à r.t., concentrada e purificada por cromatografia em sílica usando MeOH/DCM (gradiente de 0 a 10%) para render 45 mg (92%) de 40-7B. EMBR (ES) m/z 531 (M+H).

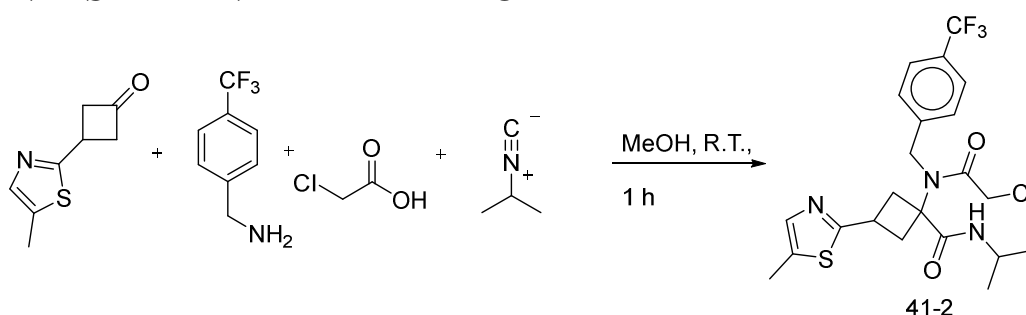
7. SÍNTESE DE COMPOSTO 436B



[00465] A uma solução de 40-7B (45 mg, 0,085 mmol, 1,0 equiv) em DCE (1 ml) foi adicionado oxicloreto de fósforo (V) (0,39 ml, 4,2 mmol, 50 equiv) por gotejamento. A mistura foi aquecida a 100 °C por 1 h, resfriada até 0 °C, basificada até pH maior que 14 com NaOH (1 N) por gotejamento, aquecida até r.t. e agitada de um dia para o outro. A mistura foi extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por RP-HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 14,9 mg (35%) de Composto 436B. EMBR (ES) m/z 513 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 6,66 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 2H), 2,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

EXEMPLO 41: SÍNTESE DE COMPOSTO 496

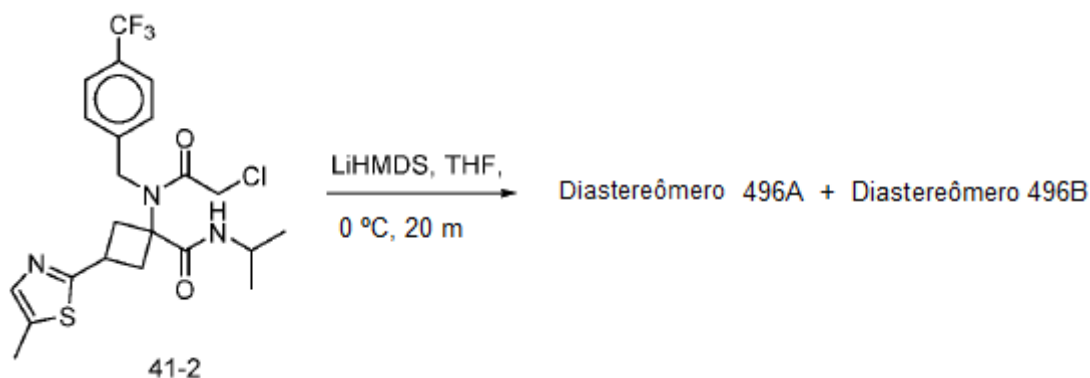
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 41-2



[00466] A uma mistura de (4-(trifluorometil)fenil)metanamina (143

mg, 0,82 mmol, 1,05 equiv) e 3-(5-metiltiazol-2-il)ciclobutan-1-ona (130 mg, 0,78 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (10 ml) foram adicionados 2-isocianopropano (56 mg, 0,82 mmol, 1,05 equiv) e ácido cloroacético (77 mg, 0,82 mmol, 1,05 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 1 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EtOAc/Hexanos (7/3) como eluentes para fornecer 380 mg de Intermediário 41-2 como uma mistura de isômeros que foram usados na etapa subsequente sem purificação adicional EMBR (ES) m/z 488,1 (M+H).

2. SÍNTESE DE COMPOSTO 496B



[00467] A uma mistura de Intermediário 41-2 (380 mg, 0,78 mmol, 1,0 equiv.) em THF (5 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado LHMDs (1 M em THF, 0,78 ml, 0,78 mmol, 1,0 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 h, adicionado MeOH, concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 80% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 3,6 mg (2% em 2 etapas) do primeiro pico de eluente eluído como o Diastereômero 496B e 8,1 mg (5% em 2 etapas) do segundo pico eluído como o Diastereômero 496A.

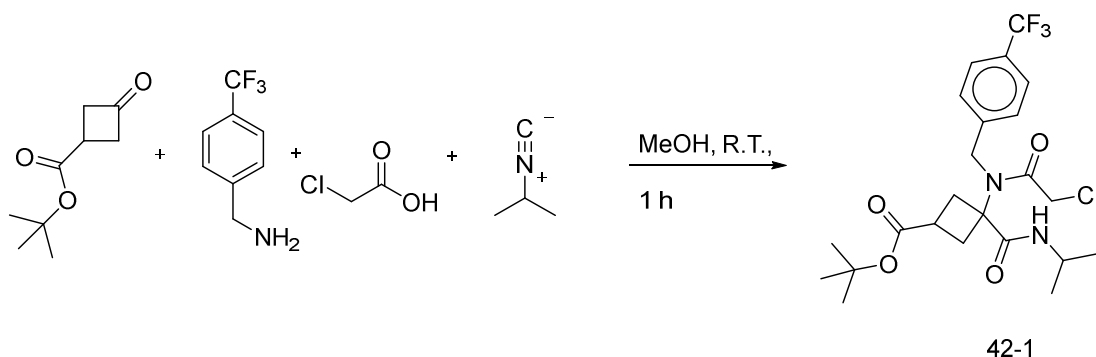
[00468] Caracterização de Diastereômero 496B: EMBR (ES) m/z 452.1 (M+H). RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 400 MHz, ppm) δ 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,93 – 3,77 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,98 –

2,86 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[00469] Caracterização de Diastereômero 496A: EMBR (ES) m/z 452.1 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,69 (p, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 10,0, 8,4, 2,7$ Hz, 2H), 2,76 (td, $J = 9,5, 2,8$ Hz, 2H), 2,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

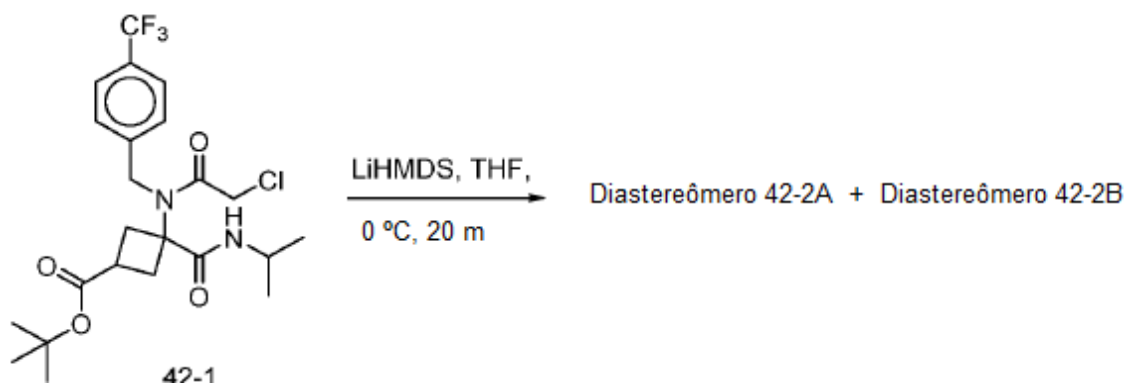
EXEMPLO 42: SÍNTESE DE COMPOSTO 498B

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 42-1



[00470] A uma mistura de (4-(trifluorometil)fenil)metanamina (6,7 g, 38,0 mmol, 1,05 equiv) e 3-oxociclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila (6,2 g, 36,2 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (100 ml) foram adicionados 2-isocianopropano (3,0 g, 43,4 mmol, 1,2 equiv) e ácido cloroacético (3,6 mg, 38,0 mmol, 1,05 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 1 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada com cromatografia em gel de sílica usando EtOAc/Hexanos (7/3) como eluentes para fornecer o intermediário 42-1 como uma mistura de diastereômeros que foi usada na etapa subsequente sem purificação adicional. EMBR (ES) m/z 491,2 (M+H)

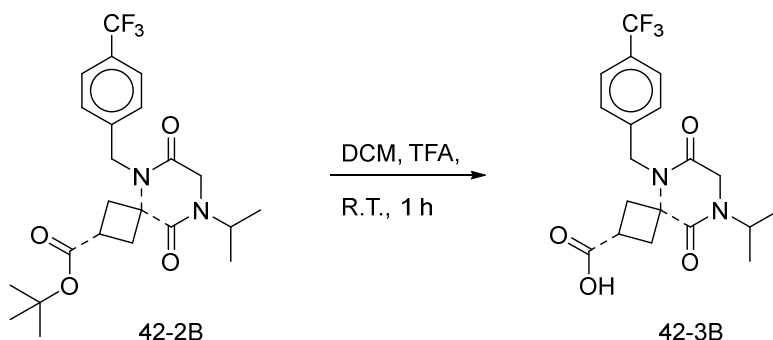
2. SÍNTESE DE DIASTEREÔMERO 42-2B



[00471] A uma solução de intermediário 42-1 (16,5 g, 33,6 mmol, 1,0 equiv.) em THF (200 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado LHMDs (1 M em THF, 40,3 ml, 40,3 mmol, 1,2 equiv) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 h, adicionado MeOH, concentrada sob pressão reduzida e purificada com cromatografia em gel de sílica (220 g, EtOAc a 0 a 50% em gradiente de hexanos) para fornecer um produto impuro. Esse material foi purificado novamente por cromatografia em gel de sílica (120 g, EtOAc a 0 a 50% em gradiente de hexanos) para fornecer o primeiro Diastereômero de eluição 42-2A que foi descartado e 2,5 g (16%) do segundo Diastereômero de eluição 42-2B.

[00472] Caracterização de Diastereômero 42-2B: EMBR (ES) m/z 455.25 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,72 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,11 – 2,89 (m, 3H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

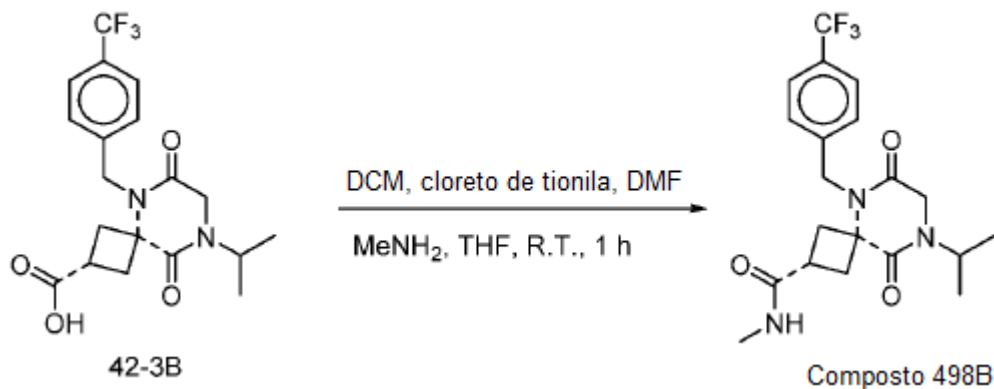
3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 42-3B



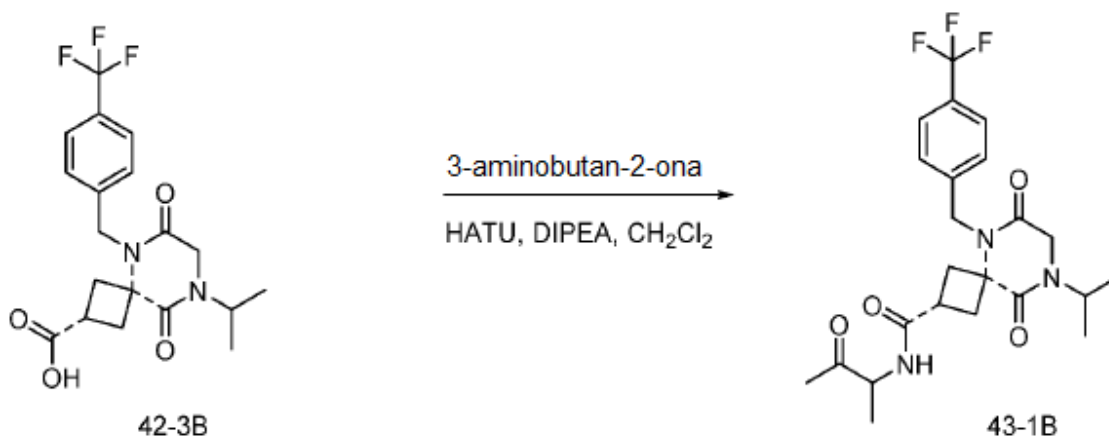
[00473] A uma solução de Diastereômero 42-2B (2,5 g, 5,5 mmol, 1,0 equiv.) em DCM (10 ml) foi adicionado TFA (10 ml). A mistura foi agitada à

r.t. por 1 h e concentrada para render 2,2 g (99% de rendimento) de intermediário 42-3B. EMBR (ES) m/z 399.2 (M+H).

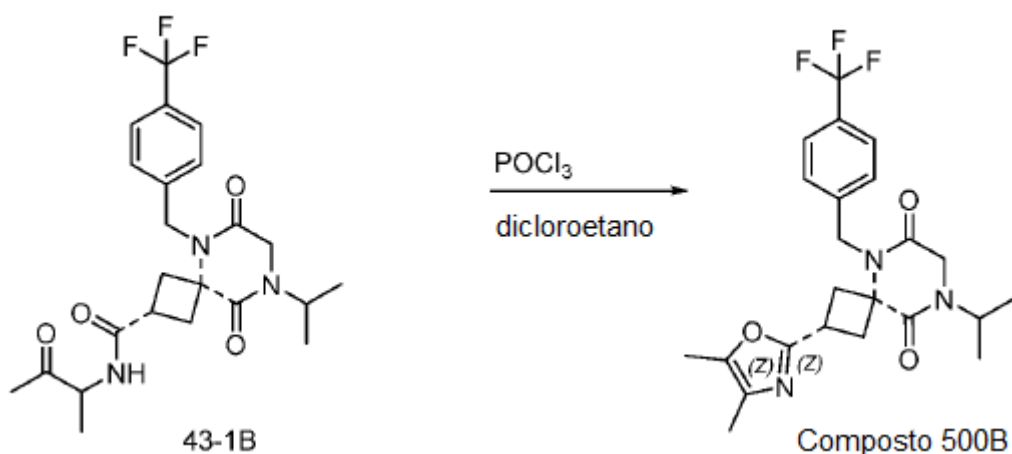
4. SÍNTESE DE COMPOSTO 498B



[00474] A uma solução de 42-3B (0,20 g, 0,50 mmol, 1,0 equiv) em DCM (3 ml) foram adicionados cloreto de tionila (0,2 ml, 2,7 mmol, 5,5 equiv) e uma gota de DMF (~50 mg). A mistura foi agitada à r.t. por 1 min, seguido de adição de MeNH₂ (2 M em THF, 6 ml, 12 mmol, 24 equiv), agitada à r.t. por 1 h, derramada em água e extraída com DCM. A camada orgânica foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 700% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 8,6 mg (4%) de Composto 498B. EMBR (ES) m/z 412.2 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,70 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,14 – 2,96 (m, 3H), 2,74 – 2,69 (m, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

EXEMPLO 43: SÍNTESE DE COMPOSTO 500B**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 43-1B**

[00475] A uma mistura de 3-aminobutan-2-ona (68 mg, 0,55 mmol, 1,1 equiv), HATU (229 mg, 0,60 mmol, 1,2 equiv) e 42-3B (200 mg, 0,50 mmol, 1,0 equiv) em DCM seco (2 ml) foi adicionado DIEA (0,35 ml, 2,0 mmol, 4,0 equiv). A mistura foi agitada por 1 h à r.t., concentrada e purificada por cromatografia em sílica usando MeOH/DCM (gradiente de 0 a 10%) para render 239 mg de 43-1B. EMBR (ES) m/z 468.2 (M+H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração stereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

2. SÍNTESE DE COMPOSTO 500B

[00476] A uma solução de 43-1B (239 mg, 0,50 mmol, 1,0 equiv) em DCE (3 ml) foi adicionado oxicloreto de fósforo (V) (2,4 ml, 25,5 mmol, 50 equiv) por gotejamento. A mistura foi aquecida a 100 °C por 1 h, resfriada até 0 °C, basificada até pH maior que 14 com NaOH (1 N) por gotejamento,

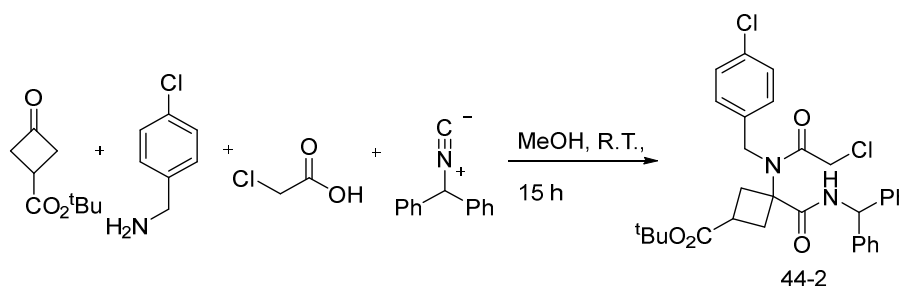
aquecida até r.t. e agitada de um dia para o outro. A mistura foi extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 25 min) para render 103 mg (45%) de composto 500B. EMBR (ES) m/z 450.2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,68 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,23 – 2,21 (m, 3H), 2,04 – 2,02 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

[00477] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 500B:

Diastereômero N°	EMBR (ES) m/z	RMN de ^1H
500B	M+H=450,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,68 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,23 – 2,21 (m, 3H), 2,04 – 2,02 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
502B	M+H=436,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,51 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,67 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 2H), 2,12 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

EXEMPLO 44: SÍNTESE DE COMPOSTOS 488B E 490B

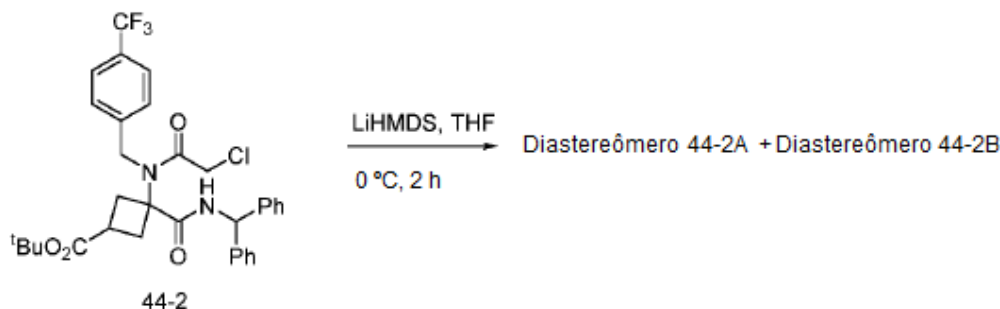
1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 44-2



[00478] A uma mistura de 4-clorobenzilamina (2,9 g, 20,2 mmol, 1,0 equiv) e 3-oxociclobutano-1-carboxilato de *terc*-butila (3,4 g, 20,2 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (30 ml) foram adicionados (isocianometileno)dibenzeno (4,1 g, 21,2 mmol, 1,05 equiv) e ácido cloroacético (2,0 g, 21,2 mmol, 1,05 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 15 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0

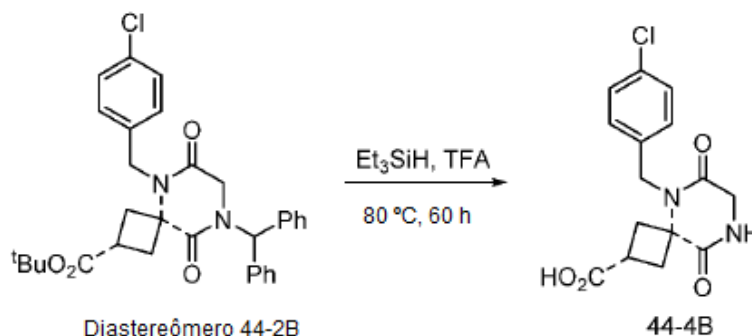
a 100%) para fornecer 9,0 g (77%) de 3-(benzidrilcarbamoil)-3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido) ciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butila) como uma mistura de diastereômeros. EMBR (ES) m/z 581.2 (M+H).

2. SÍNTESE DE DIASTEREÔMERO 44-2B



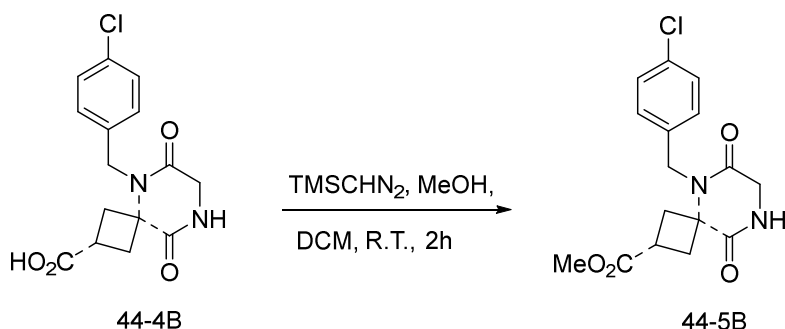
[00479] A uma solução de 3-(benzidrilcarbamoil)-3-(2-cloro-*N*-(4-clorobenzil)acetamido)ciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butila) (9,0 g, 15,5 mmol, 1,0 equiv) em THF (200 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado LHMDS (1 M em THF, 18,6 mmol, 1,2 equiv) por gotejamento por 10 minutos. A mistura foi agitada a 0 °C por 2 h, bruscamente arrefecida com MeOH (5 ml), concentrada em SiO₂ (20 g) e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer dois diastereômeros separados. O primeiro pico eluído (Diastereômero 44-2A) foi descartado e o segundo pico eluído (Diastereômero 44-2B) foi coletado (3,0 g, 36%). Caracterização de Diastereômero 44-2B: EMBR (ES) m/z 545.3 (M+H). RMN de ¹H (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,45 – 7,30 (m, 8H), 7,24 – 7,12 (m, 6H), 6,99 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,08 – 2,86 (m, 3H), 2,69 – 2,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 44-4B



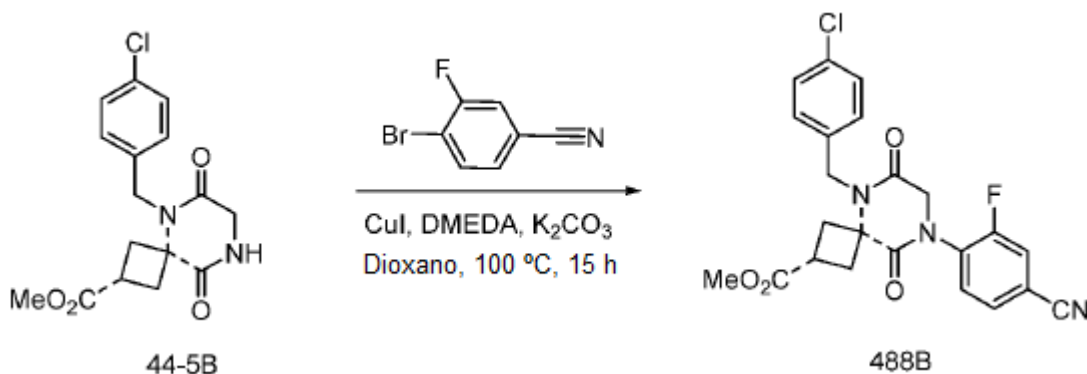
[00480] A uma solução de diastereômero 44-2B (0,6 g, 1,1 mmol, 1,0 equiv) em TFA (20 ml) foi adicionado Et₃SiH (20 ml). A mistura foi agitada a 80 °C por 60 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando MeOH/DCM (0 a 30%) para fornecer 0,3 g (84%) de Intermediário 44-4B. EMBR (ES) m/z 323.1 (M+H). Como usado nesse exemplo, a ligação tracejada --- indica que a configuração estereoquímica do material de partida é retida no composto de produto.

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 44-5B



[00481] A uma solução de Intermediário 44-4B (354 mg, 1,1 mmol) em uma mistura de DCM (5 ml) e MeOH (5 ml) foi adicionado TMSCHN₂ (2 M em hexanos, 2,8 ml, 5,1 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 2 h e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o Intermediário 44-5B. EMBR (ES) m/z 337.1 (M+H).

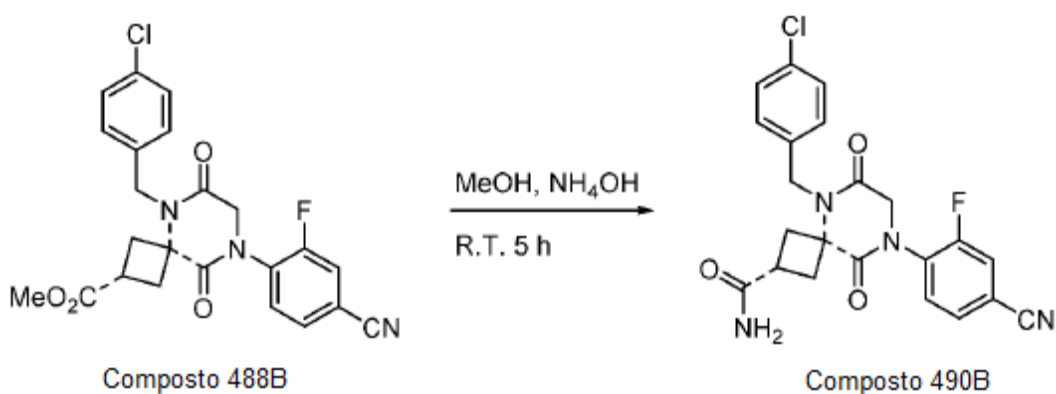
5. SÍNTESE DE COMPOSTO 488B



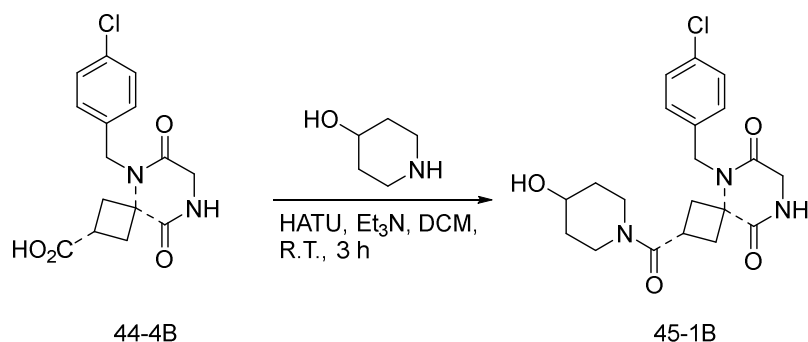
[00482] A uma mistura de iodeto de cobre (113 mg, 0,59 mmol, 0,5 equiv), carbonato de potássio (492 mg, 3,6 mmol, 3,0 equiv), 4-bromo-3-fluorobenzonitrila (428 mg, 2,1 mmol, 1,8 equiv) e intermediário 44-5B (370 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv) em um frasco foram adicionados 1,4-dioxano (16

ml) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (64 μ l, 0,59 mmol, 0,5 equiv). A mistura foi selada e aquecida a 100 °C por 15 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) para fornecer 100 mg (19% em 3 etapas) de Composto 488B. EMBR (ES) m/z 456.1 (M+H). RMN de ^1H : (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 3H), 2,87 – 2,78 (m, 2H).

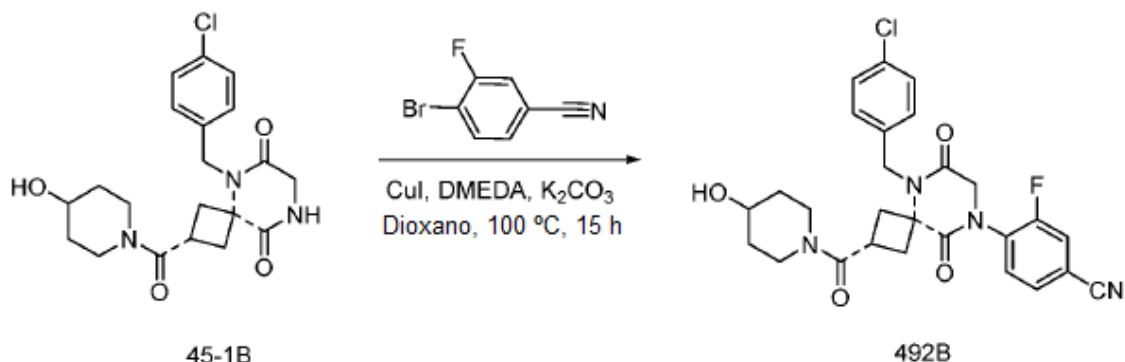
6. SÍNTESE DE COMPOSTO 490B



[00483] A uma solução de Composto 488B (70 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (2 ml) foi adicionado NH_4OH (2 ml). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 5 h, concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 2,4 mg (4%) de Isômero B de Composto 490 (490B). EMBR (ES) m/z 441.1 (M+H). RMN de ^1H : (Metanol- d_4 , 400 MHz, ppm) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,21 – 3,06 (m, 3H), 2,84 – 2,68 (m, 2H).

EXEMPLO 45: SÍNTESE DE COMPOSTOS 492B**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 45-1B**

[00484] A uma mistura de piperidin-4-ol (269 mg, 2,7 mmol, 1,1 equiv), HATU (1,1 g, 2,9 mmol, 1,2 equiv) e 44-4B (0,78 g, 2,4 mmol, 1,0 equiv) em DCM seco (10 ml) foi adicionado TEA (1,0 ml, 7,3 mmol, 3,0 equiv). A mistura foi agitada por 3 h à r.t., concentrada e purificada por cromatografia em sílica usando MeOH/DCM (gradiente de 0 a 30%) para render 150 mg (15%) de 45-1B. EMBR (ES) m/z 406.2 (M+H).

2. SÍNTESE DE COMPOSTO 492B

[00485] A uma mistura de iodeto de cobre (12 mg, 0,062 mmol, 0,5 equiv), carbonato de potássio (51 mg, 0,37 mmol, 3,0 equiv), 4-bromo-3-fluorobenzonitrila (44 mg, 0,22 mmol, 1,8 equiv) e intermediário 45-1B (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv) em um frasco foram adicionados 1,4-dioxano (3 ml) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (7 µl, 0,062 mmol, 0,5 equiv). A mistura foi selada e aquecida a 100 °C por 15 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 80% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 13,1 mg (20%) de composto 492B.

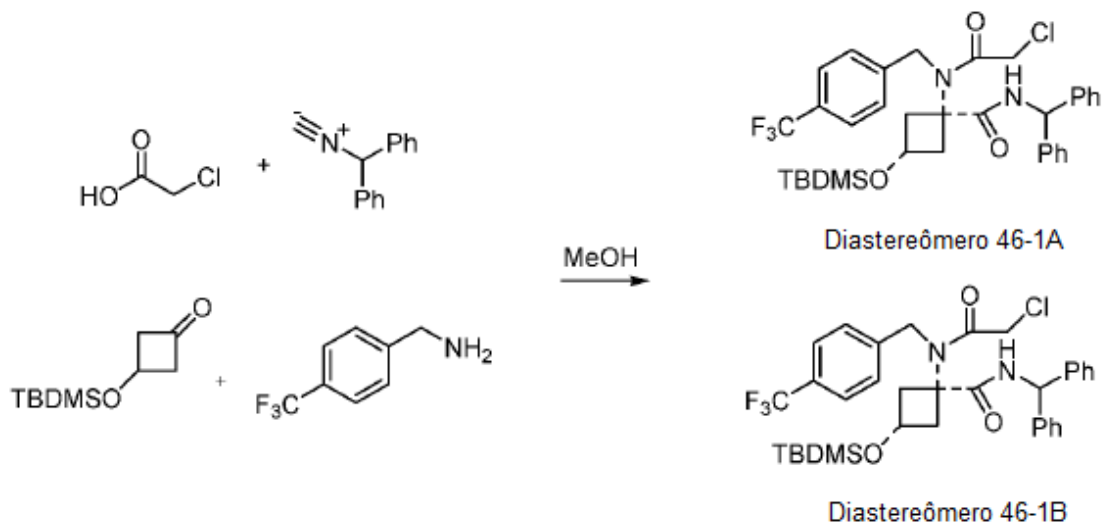
EMBR (ES) m/z 525.2 (M+H). RMN de ^1H : (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 5,10 – 5,00 (m, 2H), 4,55 – 4,45 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,22 – 3,01 (m, 5H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H).

[00486] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 492B:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z	RMN de ^1H
492B	M+H=525,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 5,10 – 5,00 (m, 2H), 4,55 – 4,45 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,22 – 3,01 (m, 5H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H)
494B	M+H=534,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 3H), 5,09 – 4,98 (m, 2H), 4,47 – 4,37 (m, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,20 – 2,99 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,43 – 1,32 (m, 2H)

EXEMPLO 46: SÍNTESE DE COMPOSTO 483B

1. SÍNTESE DE DIASTEREÔMEROS 46-1A E 46-1B



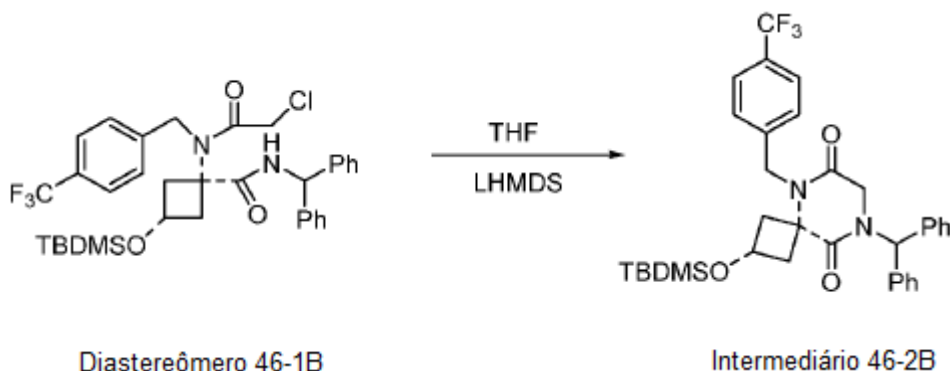
[00487] A uma mistura de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-ona (1,0 g, 5,0 mmol) e (4-(trifluorometil)fenil)metanamina (874 mg, 5,0 mmol) em um frasco de RB foi adicionado MeOH (10 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 5 min. A essa mistura foram adicionados (isocianometileno)dibenzeno (965 mg, 5,0 mmol) e ácido 2-cloroacético (472 mg, 5,0 mmol) sequencialmente. A mistura resultante foi agitada à r.t. por 5 h,

diluída com EtOAc (150 ml), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (50 ml), NH₄Cl aquoso saturado (50 ml) e salmoura, seca com sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica usando EA/Hex a 20% para fornecer 1,2 g (1,8 mmol, 36% de rendimento) do primeiro Diastereômero de eluição 46-1A e 698 mg (1,08 mmol, 21% de rendimento) do segundo Diastereômero de eluição 46-1B.

[00488] Caracterização de Diastereômero 46-1A: EMBR (APCI) *m/z* 645,3 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,10 (m, 10H), 6,13 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,07 (ddd, *J* = 9,8, 6,8, 3,0 Hz, 2H), 2,26 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[00489] Caracterização de Diastereômero 46-1B: EMBR (APCI) *m/z* 645,3 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 10H), 6,18 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,28 – 4,22 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,66 – 2,53 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,12 (s, 6H).

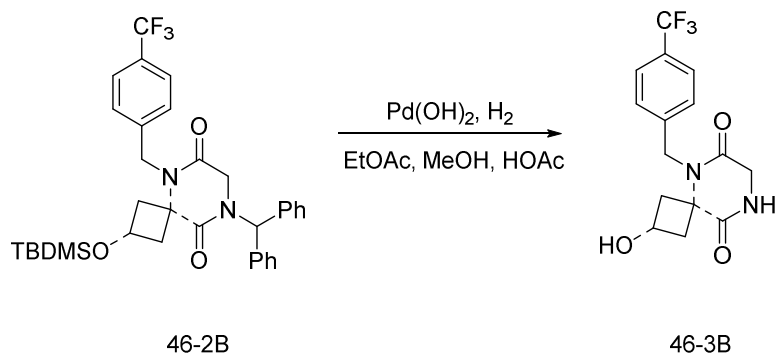
2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 46-2B



[00490] A uma solução de Diastereômero 46-1B (698 mg, 1,08 mmol) em THF (5 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado LHMDS (1,3 ml, 1,3 mmol, 1,2 equiv) por gotejamento por 5 min. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 h, bruscamente arrefecida com NH₄Cl aquoso saturado (30 ml) e diluída com EtOAc (75 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e

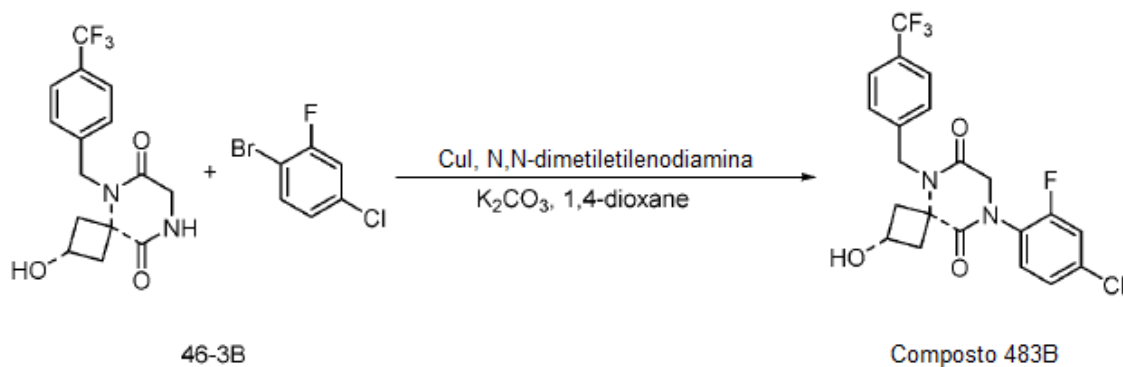
purificada por cromatografia em gel de sílica usando EtOAc/Hex a 10% como eluente para fornecer 600 mg (92%) de Intermediário 46-2B. EMBR (APCI) m/z 609,3 (M+H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 46-3B



[00491] A uma solução de intermediário 46-2B (600 mg, 0,99 mmol) em uma mistura de MeOH (25 ml), EtOAc (25 ml) e Ácido acético (0,5 ml) foi adicionado Pd(OH)₂. A mistura foi espargida com hidrogênio por 5 min, agitada sob 2.757.902,80 Pa (400 psi) de hidrogênio por 20 h, filtrada através de celite, concentrada *in vacuo* e dissolvida em EtOAc (75 ml). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (50 ml) e salmoura, seca com sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EtOAc/Hex a 50% e MeOH/DCM a 5% como eluente para fornecer 256 mg (79%) de Intermediário 46-3B. EMBR (APCI) m/z 329,1 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,35 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H).

4. SÍNTESE DE COMPOSTO 483B



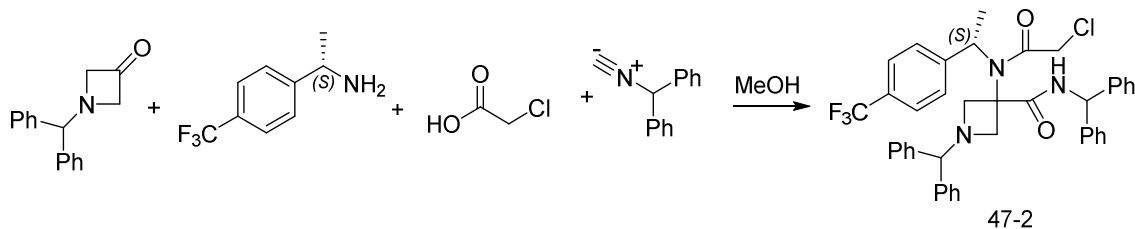
[00492] A uma mistura de intermediário 46-3B (100 mg, 0,31 mmol),

K₂CO₃ (126 mg, 0,91 mmol, 3,0 equiv), CuI (29 mg, 0,15 mmol, 0,5 equiv) e 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenzeno (57 µl, 0,46 mmol, 1,5 equiv) foram adicionados 1,4-dioxano anidro (3 ml) e N,N-dimetiletilenodiamina (16 µl, 0,15 mmol, 0,5 equiv). A suspensão resultante foi aquecida em um tubo vedado sob nitrogênio a 115 °C por 18 h, resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de celite, lavada com 1,4-dioxano adicional (20 ml), evaporada *in vacuo* e purificada com HPLC de fase reversa usando ACN / água a 10 a 100% (ambos com ácido fórmico a 0,1%; coluna Phenomenex Gemini 5 microns C18) e cromatografia em gel de sílica usando EA / Hex a 75% como eluente para fornecer 19 mg (14%) de Composto 483B. EMBR (APCI) m/z 457,1 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol- *d*₄) δ 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 4H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 4H).

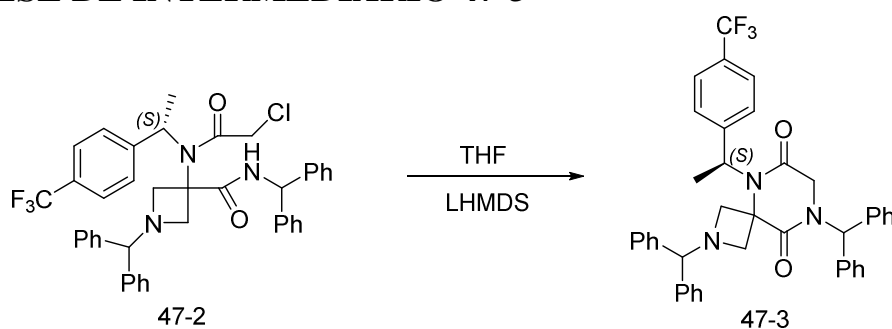
[00493] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 483B:

[00494] Os compostos finais derivados do diastereômero 46-1A foram isolados usando o Diastereômero 46-1A como o material de partida em uma sequência análoga.

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z	RMN de ¹ H
483B	M+H=457,1	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 4H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 4H)
484B	M+H=448,1	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 4H)
483A	M+H=457,1	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 4H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 2H)
484A	M+H=448,1	(400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 2H)

EXEMPLO 47: SÍNTESE DE COMPOSTO 339**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 47-2**

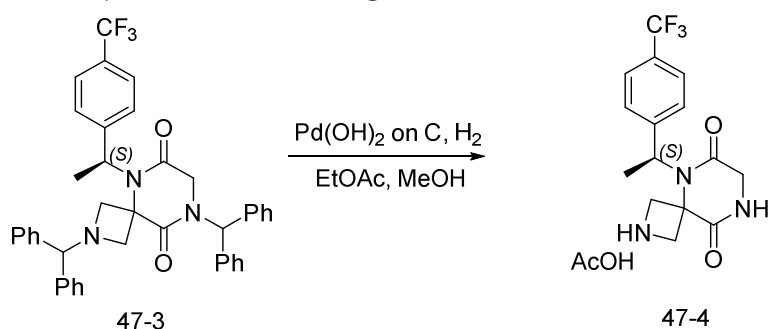
[00495] Essa etapa seguiu o método publicado em *Synlett* 2007, No. 2, páginas 0227 a 0230. Brevemente, a uma solução de 1-benzidrilazetidin-3-ona (1,84 g, 7,76 mmol) e (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (1,47 g, 7,76 mmol, 1,0 equiv.) em MeOH (10 ml) foram adicionados isocianeto de difenilmetila (1,50 g, 7,76 mmol, 1,0 equiv.) e ácido 2-cloroacético (733 mg, 7,76 mmol, 1,0 equiv.) sequencialmente. A mistura resultante foi agitada à r.t. por 5 h, diluída com EA (150 ml), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (100 ml), NH₄Cl aquoso saturado (100 ml) e salmoura, seca com sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/Hex (1/4) para fornecer 2,0 g (36%) de (S)-N,1-dibenzidril-3-(2-cloro-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamido)azetidina-3-carboxamida. EMBR (APCI) m/z 696,3 (M+H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 47-3

[00496] A uma solução de (S)-N,1-dibenzidril-3-(2-cloro-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamido)azetidina-3-carboxamida (1,97 g, 2,83 mmol) em THF (25 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado LHMDS (3,39 ml de 1,0 M em THF, 3,39 mmol, 1,2 equiv.) por gotejamento por 5 minutos. A mistura resultante foi agitada a 0 °C por 1 h,

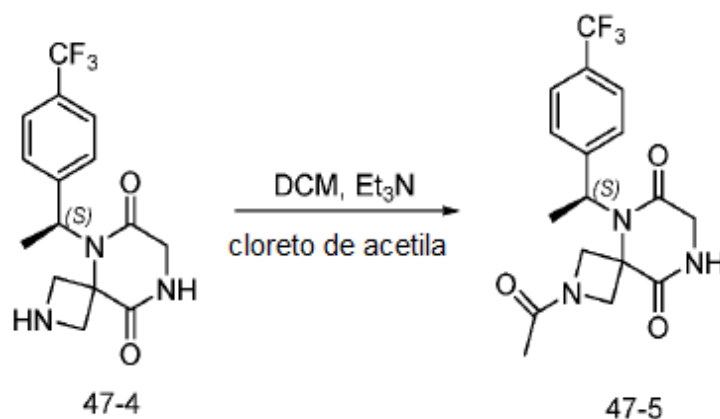
bruscamente arrefecida com NH_4Cl aquoso saturado (30 ml) e diluída com EA (75 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (15/85) para fornecer 1,1 g (59%) de (S)-2,8-dibenzidril-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona. EMBR (APCI) m/z 660,4 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,34 – 7,03 (m, 20H), 6,85 (s, 1H), 5,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,39 (t, $J = 9,1$ Hz, 2H), 1,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 47-4



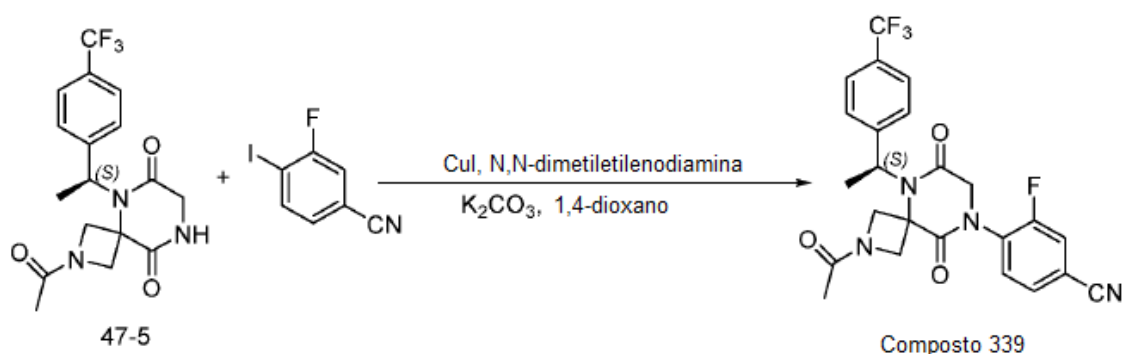
[00497] A uma solução de (S)-2,8-dibenzidril-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (1,10 g, 1,66 mmol) em uma mistura de MeOH (100 ml) e EA (100 ml) foram adicionados Pd(OH)_2 (20% em carbono, 1,3 g) e ácido acético (0,5 ml). A mistura resultante foi espargida com hidrogênio por 5 minutos, aquecida a 50 °C sob hidrogênio (inicialmente a 3.447.378,50 Pa (500 psi)) por 20 h, filtrada através de celite e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 640 mg de acetato de (S)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona. EMBR (APCI) m/z 328,1 (M+H).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 47-5

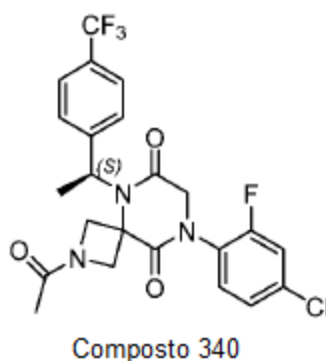


[00498] A uma mistura de acetato de (S)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (320 mg, 0,83 mmol) em DCM (10 ml) resfriada até 0 °C com um banho de gelo foi adicionado TEA (346 ml, 3,0 equiv.) e cloreto de acetila (1,66 ml de 1,0 M solução em DCM, 1,66 mmol, 2,0 equiv.) sequencialmente. O banho de gelo foi removido após o término da adição. A mistura foi agitada à r.t. por 30 min, diluída com DCM (20 ml) e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (15 ml). A fase aquosa foi extraída com DCM (20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas. A mistura foi suspensa em Et₂O (10 ml), sonicada, filtrada e seca para fornecer 188 mg (61%) de (S)-2-acetil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona. EMBR (APCI) m/z 370,1 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,1- 5,30 (bs, 1H), 4,51 (dd, *J* = 36,1, 9,5 Hz, 1H), 4,40 – 4,24 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,82 (m, 3H), 1,87 (dd, *J* = 6,9, 3,5 Hz, 3H), 1,74 (d, *J* = 23,2 Hz, 3H).

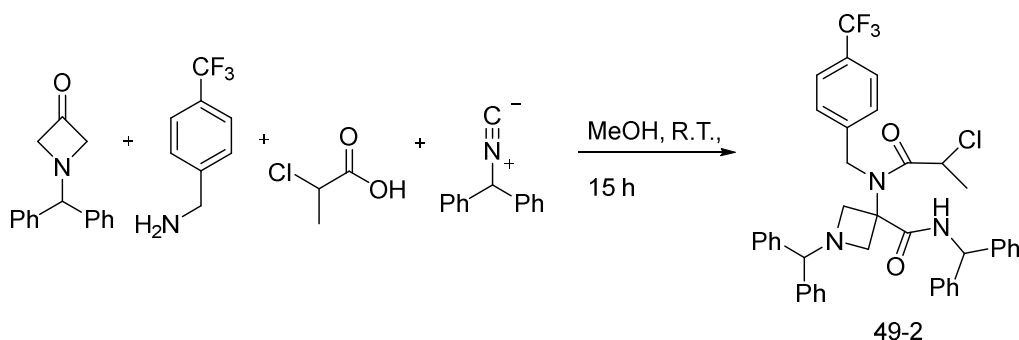
5. SÍNTESE DE COMPOSTO 339



[00499] A uma mistura de (S)-2-acetil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (102 mg, 0,28 mmol), CuI (26 mg, 0,14 mmol, 0,5 equiv.), K₂CO₃ (115 mg, 0,83 mmol, 3,0 equiv.) e 3-fluoro-4-iodobenzonitrila (136 mg, 0,55 mmol, 2,0 equiv.) em um tubo foram adicionados 1,4-dioxano (1,5 ml) e N,N-dimetiletilenodiamina (15 µl, 0,14 mmol, 0,5 equiv.). A mistura foi purgada com N₂, selada, aquecida a 115 °C por 18 h, resfriada até r.t., e filtrada através de celite. O sólido foi lavado com 1,4-dioxano (20 ml). O filtrado foi evaporado *in vacuo* e purificado com HPLC de fase reversa usando ACN/ água (ambos com ácido fórmico a 0,1% com um gradiente de 10 a 100%; coluna Phenomenex Gemini C18 5 microns). As frações coletadas forneceram uma mistura que foi purificada novamente por cromatografia em gel de sílica usando EA / Hex (3/7) e MeOH/DCM (1/9) como eluentes para fornecer 24 mg (18%) de (S)-4-(2-acetil-6,9-dioxo-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-il)-3-fluorobenzonitrila. EMBR (APCI) m/z 489,2 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,83 – 7,61 (m, 7H), 5,4 – 5,6 (bs, 1H), 4,82 – 4,43 (m, 5H), 4,37 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,88 (d, *J* = 23,1 Hz, 3H).

EXEMPLO 48: SÍNTESE DE COMPOSTO 340

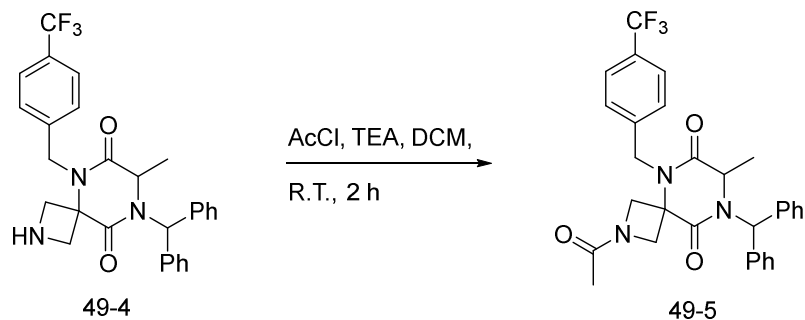
[00500] Um método análogo ao Exemplo 47 foi usado com a única exceção que 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenzeno foi usado na etapa 5 em vez de 3-fluoro-4-iodobenzonitrila.

EXEMPLO 49: SÍNTESE DE COMPOSTO 341**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 49-2**

[00501] A uma mistura de 4-trifluorometilbenzilamina (1,2 g, 7,0 mmol, 1,1 equiv) e 1-benzidrilazetidin-3-ona (1,5 g, 6,3 mmol, 1,0 equiv) em MeOH (30 ml) foram adicionados (isocianometileno)dibenzeno (1,3 g, 7,0 mmol, 1,1 equiv) e ácido 2-cloropropiônico (0,76 g, 7,0 mmol, 1,1 equiv). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 15 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (1/3) como eluentes para fornecer 1,8 g (41%) de *N*,1-dibenzidril-3-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)propanamido)azetidina-3-carboxamida. EMBR (ES) m/z 696.3 (M+H).

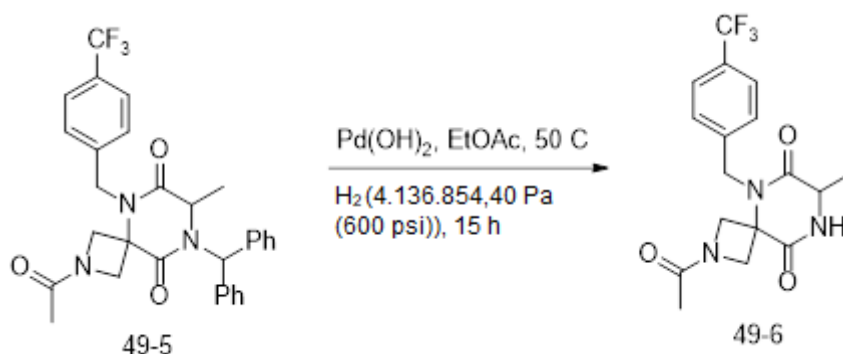
reduzida para fornecer 887 mg de 8-benzidril-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona como uma mistura. EMBR (ES) m/z 494.2 (M+H).

4. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 49-5



[00504] A uma solução de 8-benzidril-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (887 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) em DCM (20 ml) foram adicionados TEA (1 ml) e cloreto de acetila (1 M em DCM, 5 ml, 5,0 mmol, 2,8 equiv). A mistura resultante foi agitada à r.t. por 2 h, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EtOAc (100%) e MeOH/DCM (1/4) como eluentes para fornecer 963 mg de 2-acetil-8-benzidril-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona como uma mistura. EMBR (ES) m/z 536.2 (M+H).

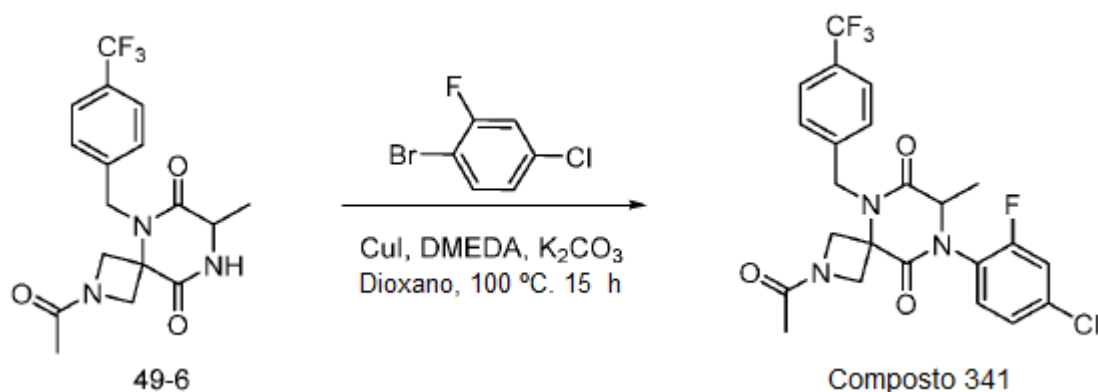
5. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 49-6



[00505] A uma solução de 2-Acetil-8-benzidril-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (963 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) em EtOAc (100 ml) foi adicionado Pd(OH)₂ (20% em carbono, 6 g). A mistura resultante foi espargida com hidrogênio por 10 min,

aquecida a 50 °C sob hidrogênio (inicialmente a 600 psi) por 15 h, resfriada até r.t., filtrada através de celite, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EtOAc (100%) e MeOH/DCM (1/4) como eluentes para fornecer 200 mg de 2-acetil-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona. EMBR (ES) m/z 370.2 (M+H).

6. SÍNTESE DE COMPOSTO 341

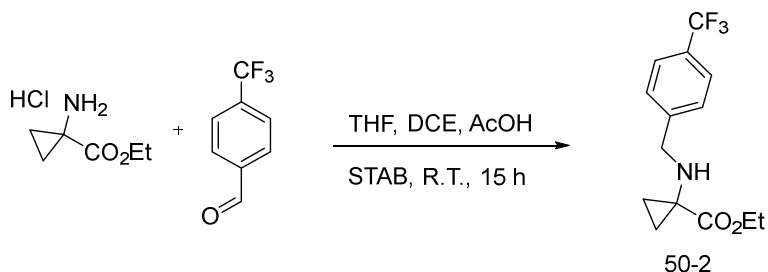


[00506] A uma mistura de iodeto de cobre (26 mg, 0,14 mmol, 0,5 equiv), carbonato de potássio (112 mg, 0,81 mmol, 3,0 equiv), 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenzeno (102 mg, 0,49 mmol, 1,8 equiv) e 2-acetil-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona (200 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv) em um frasco foram adicionados 1,4-dioxano (3 ml) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (15 µl, 0,14 mmol, 0,5 equiv). O frasco foi selado e a mistura foi aquecida a 100 °C por 15 h. A mistura foi resfriada até r.t., filtrada através de celite, concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 70% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 1,4 mg (1%) de 2-acetil-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metil-5-(4-(trifluorometil)benzil)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonano-6,9-diona. EMBR (ES) *m/z* 498.1 (M+H). RMN de ¹H (Metanol-*d*₄, 400 MHz, *ppm*) δ 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,40 (dt, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,11 – 5,01 (m, 1H), 4,68 – 4,41 (m, 4H), 4,26 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 6,1

Hz, 3H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

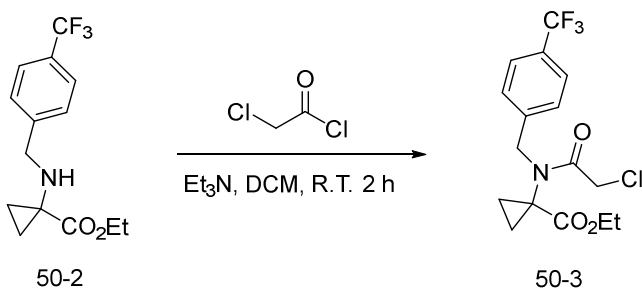
EXEMPLO 50: SÍNTESE DE COMPOSTO 278

1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 50-2



[00507] A uma solução de cloridrato de 1-aminociclopropano-1-carboxilato de etila (0,5 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de THF (50 ml) e DCE (10 ml) foi adicionado 4-trifluorometilbenzaldeído (0,79 g, 4,5 mmol, 1,5 equiv). À mistura agitada a r.t. por 15 min. foram adicionados STAB (1,9 g, 9,1 mmol, 3,0 equiv) e AcOH (5 ml). A mistura foi agitada à r.t. por 15 h, evaporada sob pressão reduzida e particionada entre DCM (60 ml) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (60 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (25 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas através de celite e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 1-((4-(trifluorometil)benzil)amino)ciclopropano-1-carboxilato de etila como um óleo viscoso.

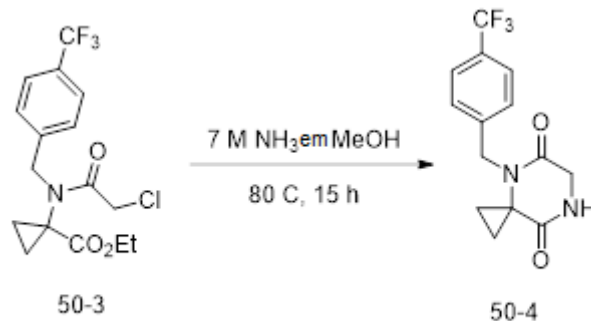
2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 50-3



[00508] A uma solução de 1-((4-(trifluorometil)benzil)amino)ciclopropano-1-carboxilato de etila (861 mg, 3,0 mmol, 1,0 equiv) em DCM (50 ml) foram adicionados TEA (1,5 g, 15,1 mmol, 5,0 equiv) e cloreto de cloroacetila (0,68 g, 6,0 mmol, 2,0 equiv). A mistura foi agitada à r.t. por 2 h antes de derramar em água (50 ml). A fase orgânica foi separada, seca com

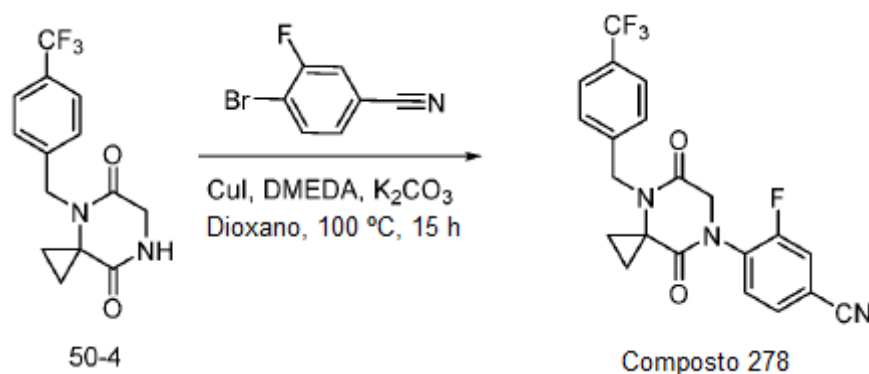
MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida para render 1-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido)ciclopropano-1-carboxilato de etila.

3. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 50-4



[00509] A uma solução de 1-(2-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)acetamido) ciclopropano-1-carboxilato de etila (1,1 g, 3,0 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado NH₃ em MeOH (7 N, 5 ml). A mistura resultante foi aquecida a 80 °C em um tubo vedado por 15 h, resfriada até r.t., concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 100%) e MeOH/DCM (3/7) para fornecer 4-(4-(trifluorometil) benzil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-5,8-diona. EMBR (ES) m/z 299.1 (M+H).

4. SÍNTESE DE COMPOSTO 278



[00510] A uma mistura de iodeto de cobre (33 mg, 0,18 mmol, 0,5 equiv), carbonato de potássio (146 mg, 1,1 mmol, 3,0 equiv), 4-bromo-3-fluorobenzonitrila (126 mg, 0,63 mmol, 1,8 equiv), e 4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-5,8-diona (200 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv) em um frasco foram adicionados 1,4-dioxano (16 ml) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (19 µl, 0,18 mmol, 0,5 equiv). O frasco foi selado

e a mistura foi aquecida a 100 °C por 15 h. A mistura foi resfriada até r.t., filtrada através de celite, concentrada sob pressão reduzida e purificada com HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10 a 100% em água, ambos com gradiente de ácido fórmico a 0,1% por 40 min) para fornecer 40 mg (27%) de 4-(5,8-dioxo-4-(4-(trifluorometil)benzil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-3-fluorobenzonitrila.

EMBR (ES) m/z 418.1 (M+H). RMN de ^1H (Metanol- d_4 , 400 MHz, ppm) δ 7,76 (dd, $J = 10,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 4H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 1,55 – 1,30 (m, 4H).

[00511] Os seguintes compostos foram preparados por métodos análogos ao método descrito para o Composto 278:

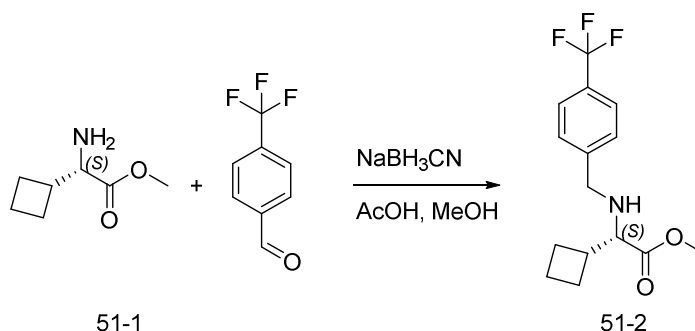
Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
269	M+H=436,1
270	M+H=445,1
271	M+H=427,1
272	M+H=441,1
273	M+H=429,1
274	M+H=443,1
277	M+H=401,0
279	M+H=420,1
280	M+H=434,1
281	M+H=457,1
282	M+H=448,1
286	M+H=448,0

5. SEPARAÇÃO DE ENANTIÔMEROS

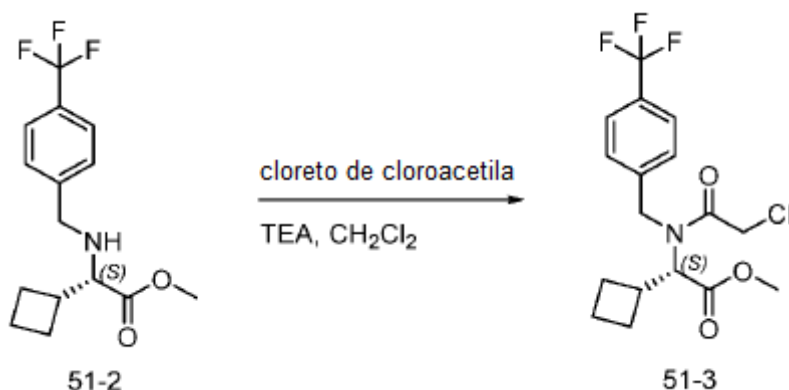
[00512] O composto racêmico foi separado por HPLC Quiral com as seguintes condições (Coluna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um; Fase Móvel A: Hex--HPLC, Fase Móvel B: EtOH--HPLC; Fluidez: 20 ml/min; Gradiente: 30 B a 30 B em 10 min; 220/254 nm) para render um primeiro pico de eluição e um segundo pico de eluição.

[00513] Os seguintes compostos foram separados pelo método descrito acima:

Nº de Composto	EMBR (ES) m/z
275	M+H=415,1
276	M+H=415,1
283	M+H=434,0
285	M+H=478,1
287	M+H=422,1

EXEMPLO 51: SÍNTESE DE COMPOSTO 284**1. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 51-2**

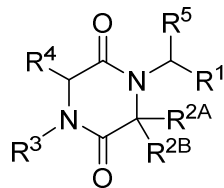
[00514] A uma solução de (*S*)-metil-2-amino-ciclobutilacetato HCl (0,50 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv) em MeOH seco (16 ml) foram adicionados 4-(trifluorometil)benzaldeído (0,42 ml, 3,1 mmol, 1,1 equiv) e ácido acético (0,32 ml, 5,6 mmol, 2,0 equiv). À mistura agitada por 1 h foi adicionado cianoboroidreto de sódio (0,306 g, 4,87 mmol, 1,8 equiv). A mistura continuou a agitar de um dia para o outro, diluída em água e extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, evaporadas e purificadas por cromatografia em gel de sílica através de gel de sílica usando EA/HE (gradiente de 0 a 20%) como eluentes para render 138 mg (16%) de (*S*)-2-ciclobutil-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino)acetato de metila como um óleo incolor transparente. EMBR (ES) *m/z* 302 (M+H).

2. SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIO 51-3

[00515] A uma solução de (*S*)-2-ciclobutil-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino) acetato de metila (138 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv) em DCM (2 ml) resfriada até 0 °C foram adicionados TEA (0,38 ml, 2,8 mmol, 6,0 equiv)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (I):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R1 é selecionado do grupo que consiste em fenila substituída ou não substituída e piridila substituída ou não substituída;

R2A, R2B e R3 são definidos por qualquer um dentre (i) a (iii):

(i) R2A é H ou alquila substituída ou não substituída;

R2B é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; e

R3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída;

ou

(ii) R2A é H ou alquila substituída ou não substituída;

R2B é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e

R3 é alquila substituída ou não substituída;

ou

(iii) R2A e R2B são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual são fixados para formar G1, em que G1 é um anel de cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou heterociclila

substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; e

R3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída;

R4 é H ou alquila substituída ou não substituída; e

R5 é H ou alquila substituída ou não substituída;

em que, quando uma ou mais dentre as provisões (a) a (c) se aplicam, então, R1 é piridila substituída ou não substituída ou fenila substituída por pelo menos um substituinte diferente de metila ou metóxi:

(a) R2A e R2B são conforme definido por (i) e R3 é fenila substituída ou não substituída;

(b) R2A e R3 são conforme definido por (ii) e R2B é 4-metoxifenila;

(c) R2A e R2B são conforme definido por (iii) e R3 é 4-metoxifenilmetila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R2A é H ou alquila substituída ou não substituída;

R2B é selecionado do grupo que consiste em H, alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída; e

R3 é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída

ou não substituída.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é fenila substituída ou não substituída.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é piridila substituída ou não substituída.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é fenila substituída por um ou mais substituintes halo selecionados do grupo que consiste em F e Cl.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é substituído, ainda, por um, dois ou três substituintes –CN.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2A é alquila substituída ou não substituída.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2A é H.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é alquila substituída ou não substituída.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é selecionado do grupo que consiste em metila, hidroximetila e isopropila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato

de que R2B é alquila substituída por alcóxi substituído ou não substituído.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é alquila substituída por oxetanila substituída ou não substituída.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é metila substituída por 3-oxetanila não substituída.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é cicloalquila substituída ou não substituída.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é ciclobutanila.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é heterociclila substituída ou não substituída.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é oxetanila.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é 3-oxetanila.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R2A é H ou alquila substituída ou não substituída;

R2B é fenila substituída ou não substituída ou piridila substituída ou não substituída; e

R3 é alquila substituída ou não substituída.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2A é alquila não substituída.

21. Composto de acordo com a reivindicação 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2A é H.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é fenila substituída ou piridila substituída.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, alcóxi e alquila substituída.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R2B é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por -CF₃.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que o R2B é fenila ou piridila, cada uma das quais é substituída por metóxi.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 25, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é alquila não substituída.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 26, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é isopropila.

28. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que

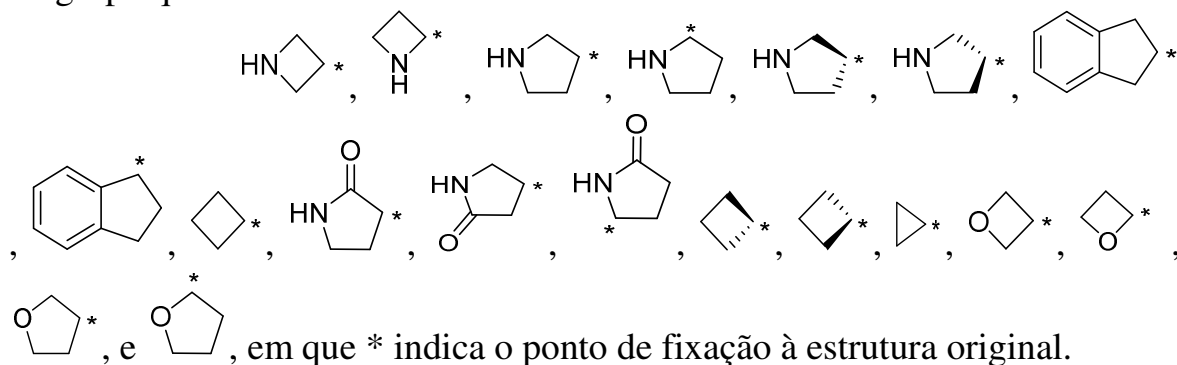
R2A e R2B são tomados em conjunto com o átomo de carbono

ao qual são fixados para formar G1, em que G1 é um anel de cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída ou heterociclila substituída ou não substituída, cada um dos quais é opcionalmente fundido a um anel de fenila; e

R3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, alquinila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, cicloalquenila substituída ou não substituída, cicloalquinila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída e heteroarila substituída ou não substituída.

29. Composto de acordo com a reivindicação 28, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que G1 é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e 2,3-di-hidro-1H-indeno substituído ou não substituído.

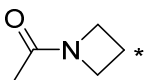
30. Composto de acordo com a reivindicação 28 ou 29, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que G1 é uma cicloalquila ou heterociclila substituída ou não substituída selecionada do grupo que consiste em:



31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 30, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que G1 é * substituído ou não substituído.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

28 a 31, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que G1 é substituído por um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, alcóxicarbonila substituída ou não substituída, aminoacila substituída ou não substituída, acila substituída ou não substituída, aminossulfonila substituída ou não substituída, aminocarbonilamino substituído ou não substituído e alquila substituída ou não substituída.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que G1 é .

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 33, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é selecionado do grupo que consiste em alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída e arila substituída ou não substituída.

35. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em nitro, alcóxi, halo, cicloalquila, ciano, alquenila, alcóxicarbonila, fenilcarbonila e alquila.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é fenila substituída por F e CN.

37. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R3 é cicloalquila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila, ciano e halo.

38. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 34, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo

fato de que R3 é alquila substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em alcóxi, ciano e halo.

39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R4 é H.

40. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R4 é alquila substituída por alcóxi substituído ou não substituído.

41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R5 é H.

42. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R1 é fenila ou piridinila, cada uma das quais é substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em ciano, halo, alcóxi substituído ou não substituído, alquila substituída ou não substituída e heterociclila substituída ou não substituída.

43. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R1 é fenila substituída por trifluorometila.

44. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em compostos da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

45. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

46. Método para tratar doença cardíaca num sujeito com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a

administração, ao sujeito, de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 11 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 45.

47. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a doença cardíaca é cardiomiopatia hipertrófica.

48. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que a cardiomiopatia hipertrófica é obstrutiva ou não obstrutiva ou é causada por mutações sarcoméricas e/ou não sarcoméricas.

49. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a doença cardíaca é insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

50. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a doença cardíaca é selecionada do grupo que consiste em disfunção diastólica, cardiomiopatia restritiva primária ou secundária, infarto do miocárdio e angina de peito, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, doença cardíaca hipertensiva, doença cardíaca congênita, isquemia cardíaca, doença cardíaca coronariana, doença cardíaca diabética, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca direita, síndrome cardiorrenal e cardiomiopatia infiltrativa.

51. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a doença cardíaca é ou está relacionada a uma ou mais afecções selecionadas do grupo que consiste em senescência cardíaca, disfunção diastólica devido ao envelhecimento, hipertrofia do ventrículo esquerdo e remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo.

52. Método para tratar uma doença ou afecção associada à cardiomiopatia hipertrófica num sujeito com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração, ao sujeito, de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou

um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 45.

53. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que a doença ou afecção é selecionada do grupo que consiste em doença de Fabry, doença de Danon, cardiomiopatias mitocondriais e síndrome de Noonan.

54. Método para tratar uma doença ou afecção que está associada ao espessamento secundário da parede do ventrículo esquerdo num sujeito com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração, ao sujeito, de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 45.

55. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que a doença ou afecção é selecionada do grupo que consiste em hipertensão, doenças cardíacas valvulares, estenose aórtica, regurgitação da válvula mitral, síndromes metabólicas, diabetes, obesidade, doença renal em estágio terminal, escleroderma, apneia do sono, amiloidose, doença de Fabry, ataxia de Friedreich, doença de Danon, síndrome de Noonan e doença de Pompe.

56. Método para tratar uma doença ou afecção que está associada à pequena cavidade do ventrículo esquerdo e obliteração da cavidade, contração hiperdinâmica do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica ou fibrose cardíaca num sujeito com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração, ao sujeito, de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 45.

57. Método para tratar uma doença ou afecção selecionada

dentre distrofias musculares e doenças de armazenamento de glicogênio num sujeito com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração, ao sujeito, de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 45.

58. Método para inibir o sarcômero cardíaco, caracterizado pelo fato de que compreende colocar o sarcômero cardíaco em contato com um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 45.

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR DOENÇA CARDÍACA, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU AFECÇÃO ASSOCIADA À CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA AO ESPESSAMENTO SECUNDÁRIO DA PAREDE DO VENTRÍCULO ESQUERDO, OU AFECÇÃO QUE ESTÁ ASSOCIADA À PEQUENA CAVIDADE DO VENTRÍCULO ESQUERDO E OBLITERAÇÃO DA CAVIDADE, CONTRAÇÃO HIPERDINÂMICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO, ISQUEMIA MIOCÁRDICA OU FIBROSE CARDÍACA, OU AFECÇÃO SELECIONADA DENTRE DISTROFIAS MUSCULARES E DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO, PARA INIBIR O SARCÔMERO CARDÍACO

Trata-se de compostos de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que R1, R2A, R2B, R3, R4 e R5 são conforme definido no presente documento. Também é fornecida uma composição farmaceuticamente aceitável que compreende um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Também são fornecidos métodos de uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.