

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

(21) BR 112019012140-4 A2



(22) Data do Depósito: 19/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 05/11/2019

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM DISTÚRBO SANGUÍNEO, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM CÂNCER E USO DE UM COMPOSTO

(51) Int. Cl.: C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 413/12; C07D 471/04; C07D 487/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 09/06/2017 US 62/517,840; 19/12/2016 US 62/436,139.

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

(72) Inventor(es): JOHN EMMERSON CAMPBELL; KENNETH WILLIAM DUNCAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2017067192 de 19/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/118842 de 28/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 13/06/2019

(57) Resumo: A presente revelação se refere a compostos heterocíclicos substituídos com amina. A presente revelação também se refere a composições farmacêuticas que contêm esses compostos e métodos para tratar um distúrbio (por exemplo, câncer) por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2, administrando-se um composto heterocíclico substituído com amina revelado no presente documento ou uma composição farmacêutica do mesmo a indivíduos que necessitam do mesmo. A presente revelação também se refere ao uso de tais compostos para pesquisa ou outros propósitos não terapêuticos.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM DISTÚRPIO SANGUÍNEO, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM CÂNCER E USO DE UM COMPOSTO

APLICAÇÃO RELACIONADA

[001] Este pedido reivindica a prioridade dos Pedidos nº U.S. 62/517.840, depositado em 9 de junho de 2017, e 62/436.139, 19 de dezembro de 2016, cujo conteúdo é incorporado ao presente documento a título de referência.

ANTECEDENTES

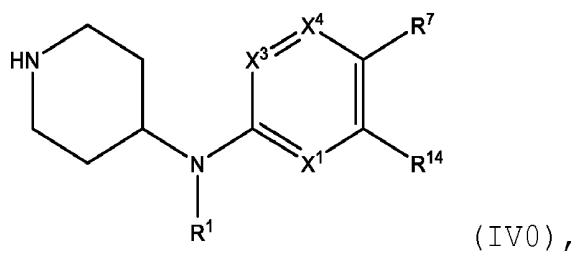
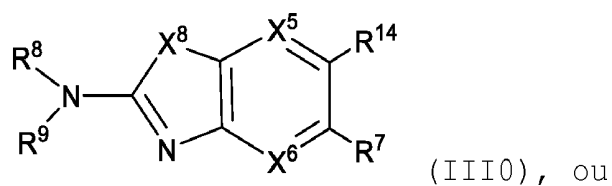
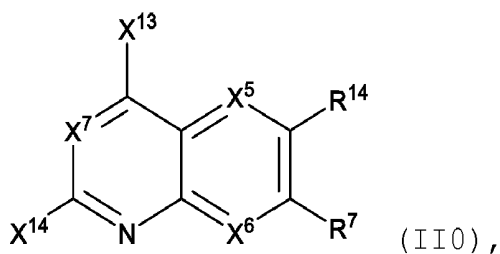
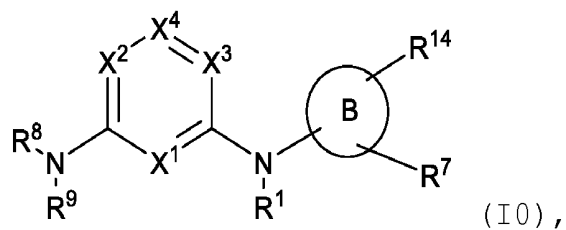
[002] A metilação de resíduos de proteína lisina é um mecanismo de sinalização importante em células eucarióticas, e o estado de metilação de histona lisinas codifica sinais que são reconhecidos por uma multiplicidade de proteínas e complexos de proteína no contexto de regulação de gene epigenético.

[003] A metilação de histona é catalisada por histona metiltransferases (HMTs), e HMTs foram implicadas em várias doenças humanas. HMTs podem desempenhar um papel na ativação ou repressão da expressão gênica e certas HMTs (*por exemplo*, histona-lisina N-metiltransferase 2 eucromática ou EHMT2, também denominada G9a) podem metilar muitas proteínas de não histona, como proteínas supressoras de tumor (*consultar, por exemplo*, Liu *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 56:8.931 a 8.942, 2013 e Krivega *et al.*, *Blood* 126(5):665 a 672, 2015).

[004] Duas HMTs relacionadas, EHMT1 e EHMT2, são superexpressadas ou têm uma função em doenças e distúrbios, como anemia falciforme (*consultar, por exemplo*, Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1.930 a 1.939, 2015) e distúrbios proliferativos (*por exemplo*, cânceres), e outros distúrbios sanguíneos.

SUMÁRIO

[005] Em um aspecto, a presente revelação apresenta um composto heterocíclico substituído com amina de qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) abaixo:



[006] ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero, em que

[007] X¹ é N ou CR²;

[008] X² é N ou CR³;

[009] X³ é N ou CR⁴;

[010] X⁴ é N ou CR⁵;

- [011] X^5 é N ou CH;
- [012] X^6 é N ou CR^{15} ;
- [013] X^7 é N ou CH;
- [014] X^8 é NR^{13} ou $CR^{11}R^{12}$;
- [015] um de X^{13} e X^{14} é, independentemente, NR^8R^9 , e o outro é R^{10} ;
- [016] B é C_6-C_{10} arila ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída por um ou mais R^{15} ;
- [017] R^1 é H ou C_1-C_4 alquila;
- [018] cada um de R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1-C_6 alcóxila, C_6-C_{10} arila, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3-C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquênila, e C_2-C_6 alquinila, em que a C_6-C_{10} arila, C_3-C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1-C_6 alcóxila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquênila, e C_2-C_6 alquinila, são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais de halo, OR^a , ou NR^aR^b , em que cada um de R^a e R^b é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila;
- [019] R^6 é $-Q^1-T^1$, em que Q^1 é uma ligação, ou C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquênileno, ou ligante C_2-C_6 alquinileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, oxo, ou C_1-C_6 alcóxila, e T^1 é H, halo, ciano, ou R^{S1} , em que R^{S1} é C_3-C_8 cicloalquila, fenila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou um heteroarila de 5 ou 6 membros e R^{S1} é opcionalmente substituído por um ou mais de halo, C_1-C_6 alquila,

C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, hidroxila, oxo, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂N(R^c)₂, -NR^cC(O)R^d, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, ou C₁-C₆ alcoxila, em que cada um de R^c e R^d é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila;

[020] R⁷ é -Q²-T², em que Q² é uma ligação, C(O)NR^e, ou NR^eC(O), R^e é H ou C₁-C₆ alquila e T² é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, e em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais -Q³-T³, em que cada Q³ é, independentemente, uma ligação ou ligante C₁-C₃ alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxi, e cada T³ é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^f, C(O)R^f, C(O)OR^f, OC(O)R^f, S(O)₂R^f, NR^fR^g, OC(O)NR^fR^g, NR^fC(O)OR^g, C(O)NR^fR^g, e NR^fC(O)R^g, em que cada um de R^f e R^g é independentemente H, C₃-C₈ cicloalquila, ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por C₃-C₈ cicloalquila, em que a C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, ou C₁-C₆ alcóxi; ou -Q³-T³ é oxo;

[021] R⁸ é H ou C₁-C₆ alquila;

[022] R⁹ é -Q⁴-T⁴, em que Q⁴ é uma ligação ou C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquilenilo, ou ligante C₂-C₆ alquinileno, cada

um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcoxila, e T⁴ é H, halo, OR^h, NR^hRⁱ, NR^hC(O)Rⁱ, C(O)NR^hRⁱ, C(O)R^h, C(O)OR^h, NR^hC(O)ORⁱ, OC(O)NR^hRⁱ, S(O)₂R^h, S(O)₂NR^hRⁱ, ou R^{S2}, em que cada um de R^h e Rⁱ é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila, e R^{S2} é C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou uma heteroarila de 5 a 10 membros, e R^{S2} é opcionalmente substituído por um ou mais -Q⁵-T⁵, em que cada Q⁵ é, independentemente, uma ligação ou ligante C₁-C₃ alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxi, e cada T⁵ é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^j, C(O)R^j, C(O)OR^j, OC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^jR^k, OC(O)NR^jR^k, NR^jC(O)OR^k, C(O)NR^jR^k, e NR^jC(O)R^k, em que cada um de R^j e R^k é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila; ou -Q⁵-T⁵ é oxo;

[023] R¹⁰ é halo, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que cada uma de C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, e heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₁-C₆ alcóxi, C(O)NR^jR^k, ou NR^jC(O)R^k;

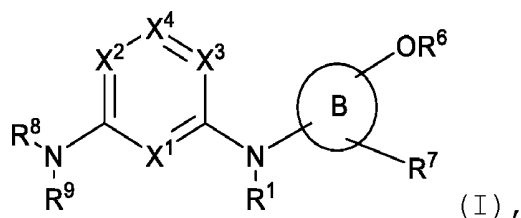
[024] R^{11} e R^{12} juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma C_3-C_{12} cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que a C_3-C_{12} cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, ou C_1-C_6 alcoxila;

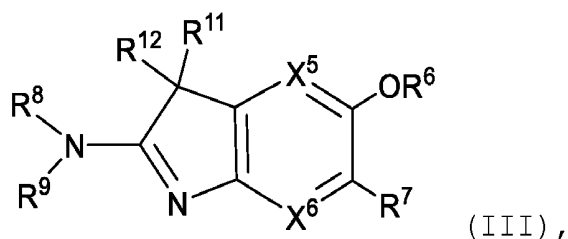
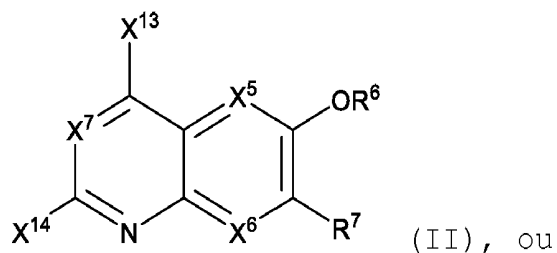
[025] R^{13} é H, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S;

[026] R^{14} é H, halo, ciano, $P(O)R^lR^m$, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_{12} cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, ou $-OR^6$, em que a C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, ou C_2-C_6 alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais de halo ou OR^6 , e cada um de R^l e R^m é, independentemente, C_1-C_6 alquila; e

[027] R^{15} é H, halo, ciano, ou $-OR^6$.

[028] Os subconjuntos dos compostos de Fórmulas (I0) a (IV0) incluem aqueles de Fórmulas (I) a (III):





[029] ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero, em que

[030] X^1 é N ou CR^2 ;

[031] X^2 é N ou CR^3 ;

[032] X^3 é N ou CR^4 ;

[033] X^4 é N ou CR^5 ;

[034] X^5 é N ou CH;

[035] X^6 é N ou CR^{15} ;

[036] X^7 é N ou CH;

[037] um de X^{13} e X^{14} é, independentemente, NR^8R^9 , e o outro é R^{10} ;

[038] B é C_6-C_{10} arila ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída por um ou mais R^{15} ;

[039] R^1 é H ou C_1-C_4 alquila;

[040] cada um de R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1-C_6 alcóxila, C_6-C_{10} arila, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3-C_8

cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila, em que a C₆-C₁₀ arila, C₃-C₈ cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C₁-C₆ alcóxila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila, são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais de halo, OR^a, ou NR^aR^b, em que cada um de R^a e R^b é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila;

[041] R⁶ é -Q¹-T¹, em que Q¹ é uma ligação, ou C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, ou ligante C₂-C₆ alquinileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, oxo, ou C₁-C₆ alcóxila, e T¹ é H, halo, ciano, ou R^{S1}, em que R^{S1} é C₃-C₈ cicloalquila, fenila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou um heteroarila de 5 ou 6 membros e R^{S1} é opcionalmente substituído por um ou mais de halo, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, hidroxila, oxo, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂N(R^c)₂, -NR^cC(O)R^d, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, ou C₁-C₆ alcóxila, em que cada um de R^c e R^d é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila;

[042] R⁷ é -Q²-T², em que Q² é uma ligação, C(O)NR^e, ou NR^eC(O), R^e é H ou C₁-C₆ alquila e T² é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, e em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais -Q³-T³, em que cada Q³ é, independentemente, uma ligação ou ligante C₁-C₃ alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxi, e cada T³ é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em

H, halo, ciano, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^f, C(O)R^f, C(O)OR^f, OC(O)R^f, S(O)₂R^f, NR^fR^g, OC(O)NR^fR^g, NR^fC(O)OR^g, C(O)NR^fR^g, e NR^fC(O)R^g, em que cada um de R^f e R^g é independentemente H, C₃-C₈ cicloalquila, ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por C₃-C₈ cicloalquila, em que a C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, ou C₁-C₆ alcóxi; ou -Q³-T³ é oxo;

[043] R⁸ é H ou C₁-C₆ alquila;

[044] R⁹ é -Q⁴-T⁴, em que Q⁴ é uma ligação ou C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, ou ligante C₂-C₆ alquinileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxila, e T⁴ é H, halo, OR^h, NR^hRⁱ, NR^hC(O)Rⁱ, C(O)NR^hRⁱ, C(O)R^h, C(O)OR^h, NR^hC(O)ORⁱ, OC(O)NR^hRⁱ, S(O)₂R^h, S(O)₂NR^hRⁱ, ou R^{S2}, em que cada um de R^h e Rⁱ é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila, e R^{S2} é C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou uma heteroarila de 5 a 10 membros, e R^{S2} é opcionalmente substituído por um ou mais -Q⁵-T⁵, em que cada Q⁵ é, independentemente, uma ligação ou ligante C₁-C₃ alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxi, e cada T⁵ é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila,

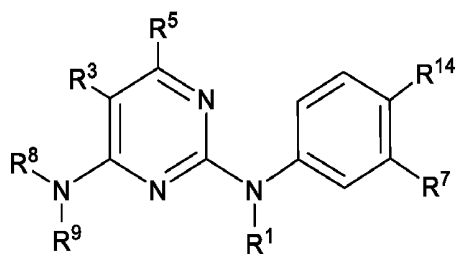
C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^j, C(O)R^j, C(O)OR^j, OC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^jR^k, OC(O)NR^jR^k, NR^jC(O)OR^k, C(O)NR^jR^k, e NR^jC(O)R^k, em que cada um de R^j e R^k é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila; ou -Q⁵-T⁵ é oxo;

[045] R¹⁰ é halo, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que cada uma de C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, e heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₁-C₆ alcóxi, C(O)NR^jR^k, ou NR^jC(O)R^k;

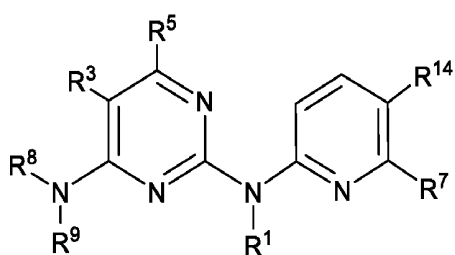
[046] R¹¹ e R¹² juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que a C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, ou C₁-C₆ alcoxila; e

[047] R¹⁵ é H, halo, ciano, ou -OR⁶.

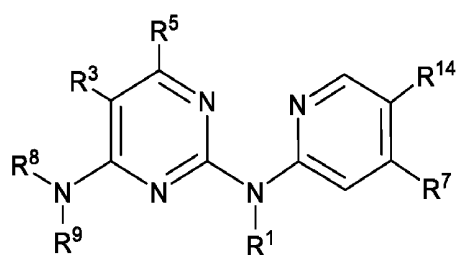
[048] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (I0) incluem aqueles de Fórmulas (I0a) a (I0l):



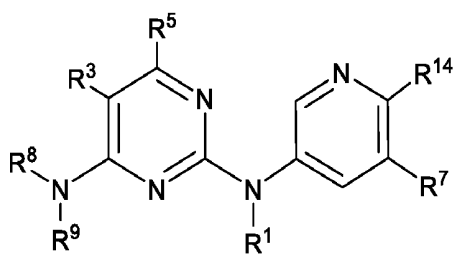
(I0a),



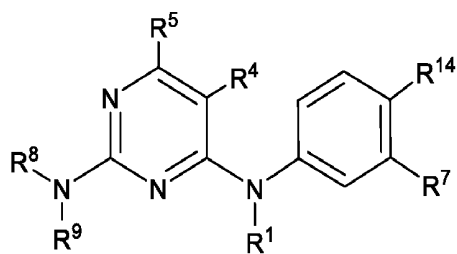
(I0b),



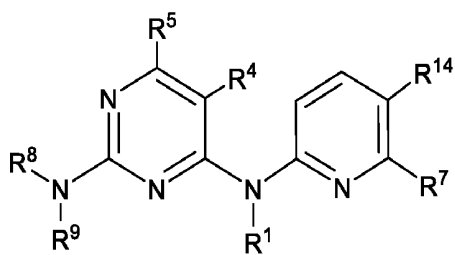
(I0c),



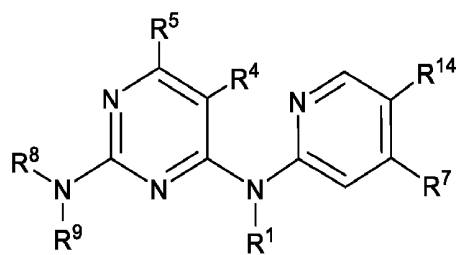
(I0d),



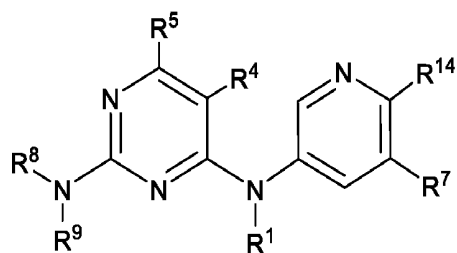
(I0e),



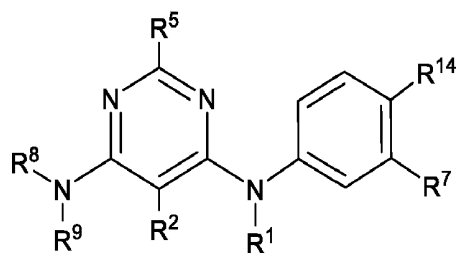
(I0f),



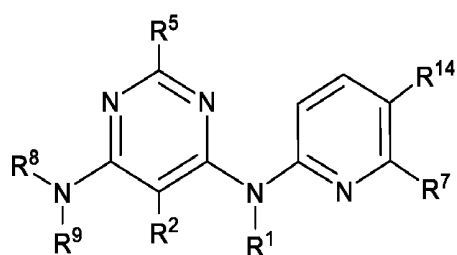
(I0g),



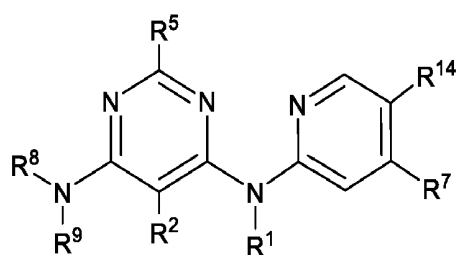
(I0h),



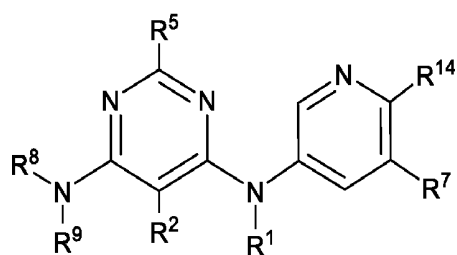
(I0i),



(I0j),



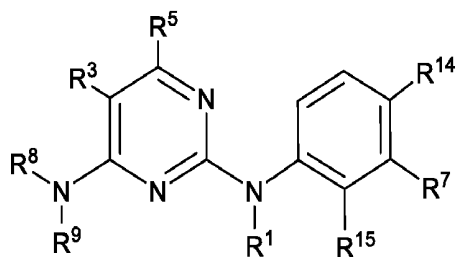
(I0k),



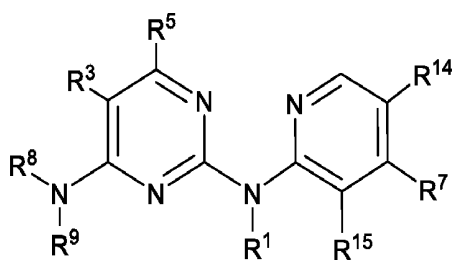
(I0l),

[049] e tautômeros dos mesmos, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos e dos tautômeros.

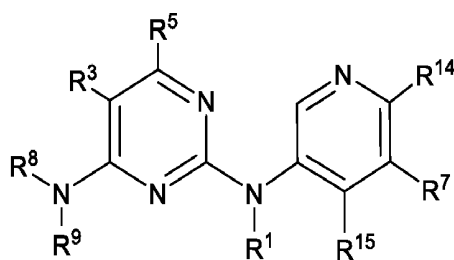
[050] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (I0) incluem aqueles de Fórmulas (I0a') a (I0i'):



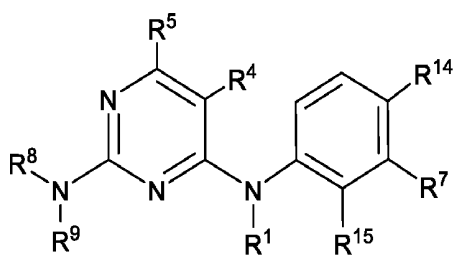
(I0a'),



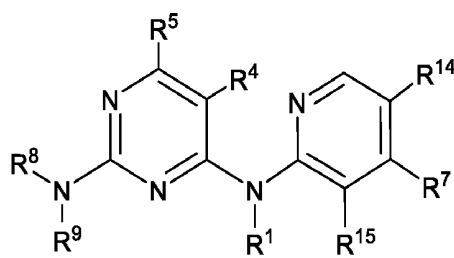
(I0b'),



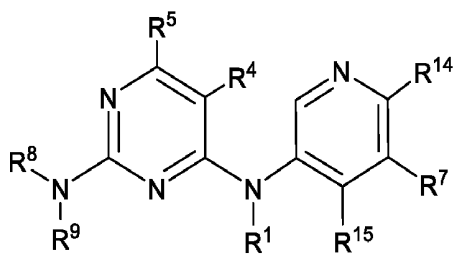
(I0c'),



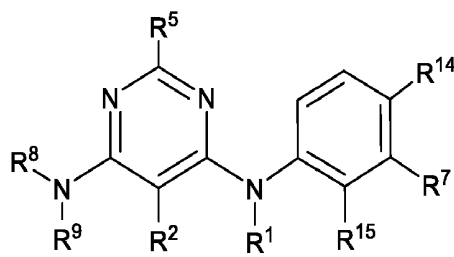
(I0d'),



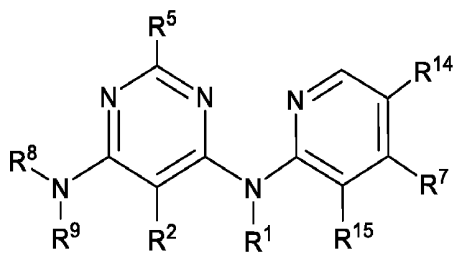
(I0e'),



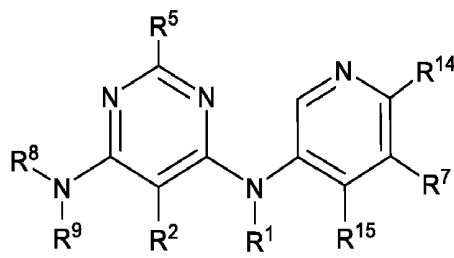
(I0f'),



(I0g'),



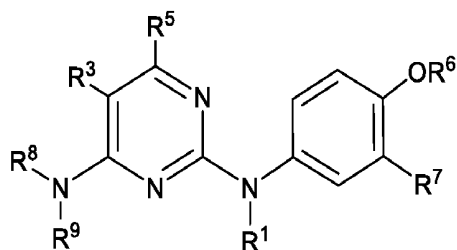
(I0h'),



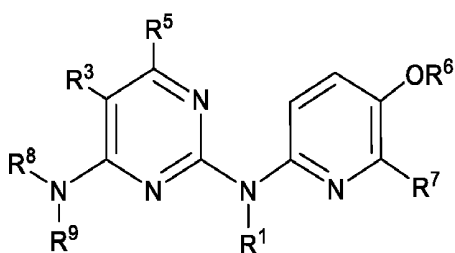
(I0i'),

[051] e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos e dos tautômeros.

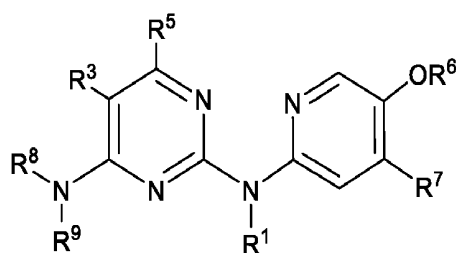
[052] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (I) incluem aqueles de Fórmulas (Ia) a (Ih):



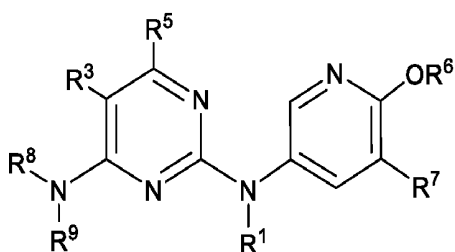
(Ia),



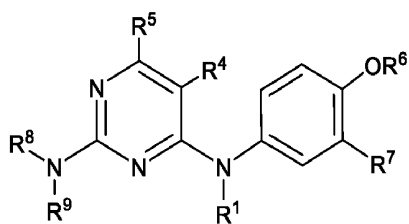
(Ib),



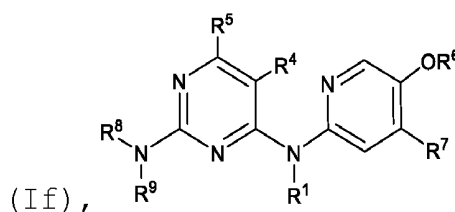
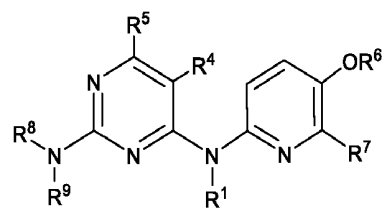
(Ic),



(Id),

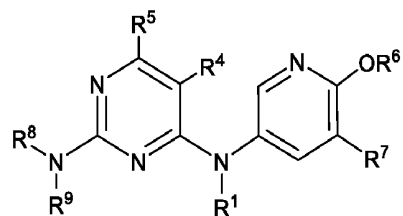


(Ie),

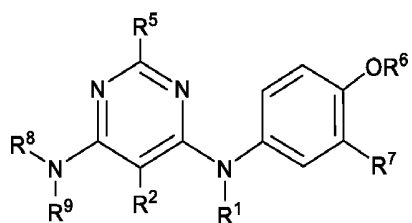


(If),

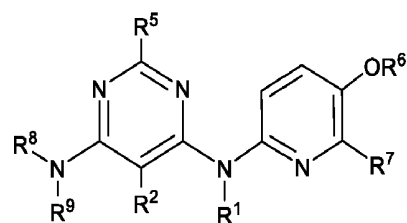
(Ig),



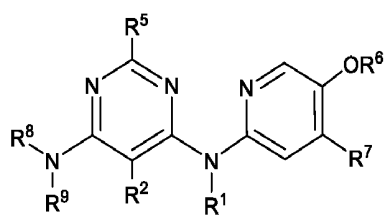
(Ih),



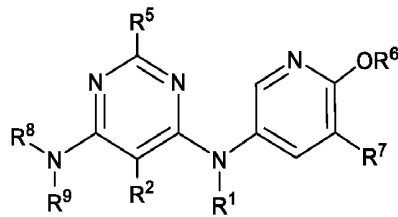
(Ii),



(Ij),



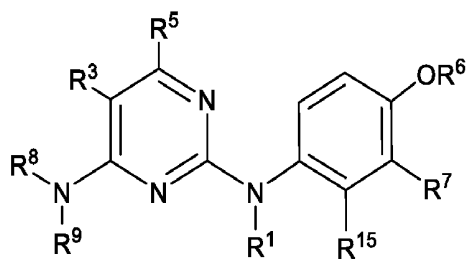
(Ik),



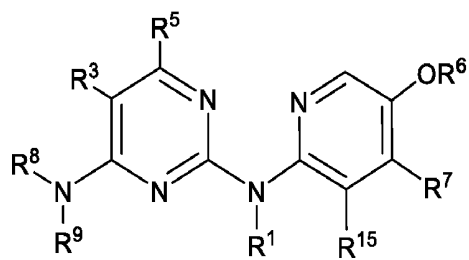
(Il),

[053] e tautômeros dos mesmos, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

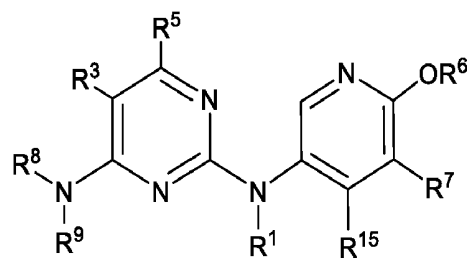
[054] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (I) incluem aqueles de Fórmulas (Ia') a (Id'):



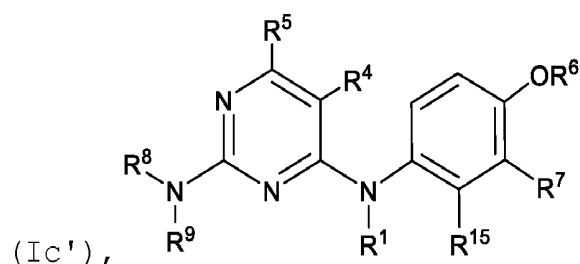
(Ia'),



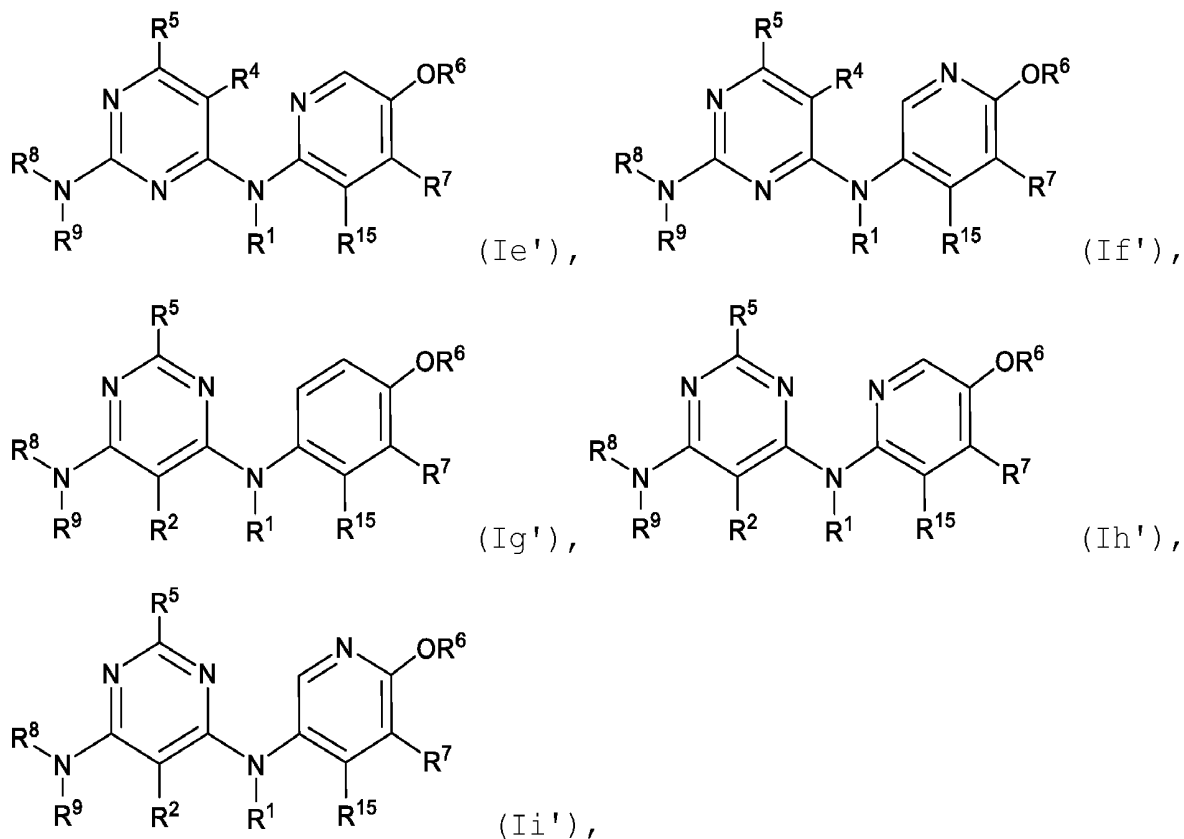
(Ib'),



(Id'),

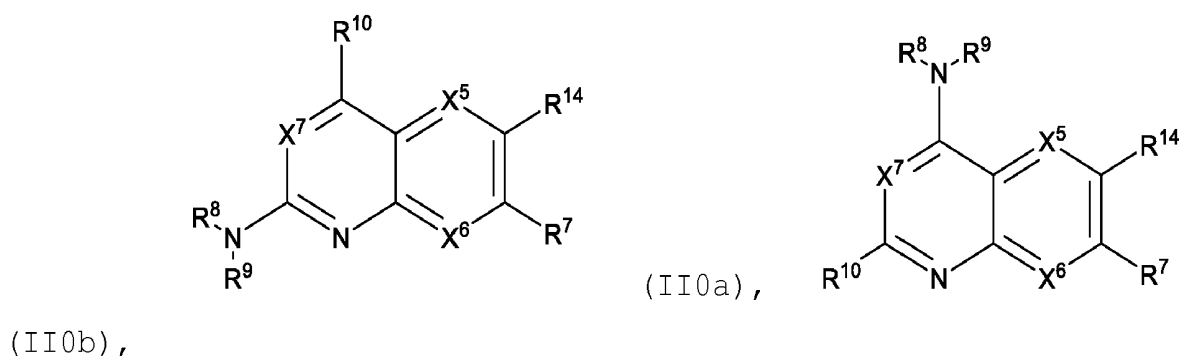


(Ic'),



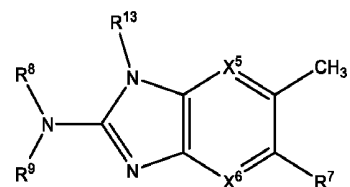
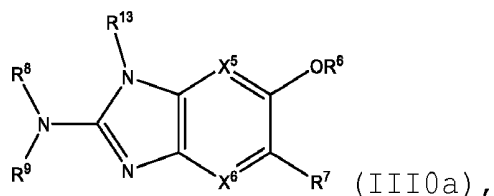
[055] e tautômeros dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[056] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (II0) incluem aqueles de Fórmulas (II0a) e (II0b):



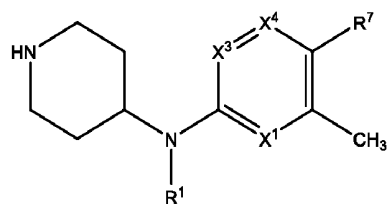
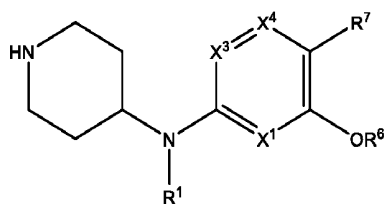
[057] e tautômeros dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[058] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (III0) incluem aqueles de Fórmulas (III0a) e (III0b):



[059] e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[060] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (IV0) incluem aqueles de Fórmulas (IV0a) e (IV0b):



[061] e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[062] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (II) incluem aqueles, em que (i) cada um de X⁵, X⁶ e X⁷ é CH; (ii) pelo menos um de X⁵, X⁶ e X⁷ é N; ou (iii) no máximo um de X⁵, X⁶ e X⁷ é N, e tautômeros do mesmo, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[063] Os subconjuntos dos compostos de Fórmula (III) incluem aqueles, em que (i) cada um de X⁵ e X⁶ é CH; (ii) cada um de X⁵ e X⁶ é N; ou (iii) um de X⁵ e X⁶ é CH e o outro é CH, e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[064] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento são inibidores seletivos de EHMT2. Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento inibem EHMT2 com um valor de IC₅₀ de inibição de enzima de cerca de 1 µM ou menos, cerca de 500 nM ou menos, cerca de 200 nM ou menos, cerca de 100 nM ou menos, ou cerca de 50 nM ou menos.

[065] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento inibem uma quinase com um valor de IC₅₀ de inibição de enzima de cerca de 100 nM ou mais, 1 µM ou mais, 10 µM ou mais, 100 µM ou mais, ou 1.000 µM ou mais.

[066] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento inibem uma quinase com um valor de IC₅₀ de inibição de enzima de cerca de 1 mM ou mais.

[067] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento inibem uma quinase com um valor de IC₅₀ de inibição de enzima de 1 µM ou mais, 2 µM ou mais, 5 µM ou mais, ou 10 µM ou mais, em que a quinase é um ou mais dos seguintes: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK, e Src.

[068] Também são fornecidas no presente documento as composições farmacêuticas que compreendem um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis e um ou mais compostos de qualquer uma das Fórmulas reveladas no presente documento, como Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas (I) a (III) descritas no presente documento.

[069] Outro aspecto dessa revelação é um método para prevenir ou tratar um distúrbio mediado por EHMT. O método

inclui administrar a um indivíduo que necessita da mesma uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas reveladas no presente documento, como as Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas (I) a (III), ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto ou do tautômero. O distúrbio mediado por EHMT é uma doença, distúrbio ou afecção que é mediada pelo menos em parte pela atividade de EHMT1 ou EHMT2 ou ambos. Em uma modalidade, o distúrbio mediado por EHMT é uma doença ou distúrbio sanguíneo. Em certas modalidades, o distúrbio mediado por EHMT é selecionado a partir de distúrbios proliferativos (*por exemplo*, cânceres, como leucemia, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, e câncer de pulmão), dependência (*por exemplo*, dependência em cocaína), e retardo mental.

[070] A menos que declarado de outro modo, qualquer descrição de um método de tratamento inclui o uso dos compostos para fornecer tal tratamento ou profilaxia conforme descrito no presente documento, assim como o uso de compostos para preparar um medicamento para tratar ou prevenir tal afecção. O tratamento inclui o tratamento de animais humanos ou não humanos incluindo roedores e outros modelos de doença. Os métodos descritos no presente documento podem ser usados para identificar candidatos adequados para tratar ou prevenir distúrbios mediados por EHMT. Por exemplo, a revelação também fornece métodos de identificação de um inibidor de EHMT1 ou EHMT2 ou ambos.

[071] Por exemplo, a doença ou distúrbio mediado por EHMT compreende um distúrbio que é associado ao silenciamento

de gene por EHMT1 ou EHMT2, por exemplo, doenças ou distúrbios sanguíneos associados ao silenciamento de gene por EHMT2.

[072] Por exemplo, o método compreende a etapa de administrar a um indivíduo que tem uma doença ou distúrbio associado ao silenciamento de gene por EHMT1 ou EHMT2 uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos das Fórmulas descritas no presente documento, em que o composto (ou compostos) inibe a atividade de histona metiltransferase de EHMT1 ou EHMT2, assim tratando a doença ou distúrbio.

[073] Por exemplo, a doença ou distúrbio sanguíneo é selecionado a partir do grupo que consiste em anemia falciforme e beta-talassemia.

[074] Por exemplo, a doença ou distúrbio sanguíneo é câncer hematológico.

[075] Por exemplo, o câncer hematológico é leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia linfocítica crônica (CLL).

[076] Por exemplo, o método compreende adicionalmente as etapas de realizar um ensaio para detectar o grau de metilação de histona por EHMT1 ou EHMT2 em uma amostra que compreende células sanguíneas de um indivíduo que necessita do mesmo.

[077] Em uma modalidade, realizar o ensaio para detectar a metilação de H3-K9 no substrato de histona compreende medir a incorporação de grupos metila identificados.

[078] Em uma modalidade, os grupos metila identificados são grupos metila isotopicamente identificados.

[079] Em uma modalidade, realizar o ensaio para detectar a metilação de H3-K9 no substrato de histona compreende

colocar o substrato de histona em contato com um anticorpo que se liga especificamente a H3-K9 dimetilado.

[080] Ainda outro aspecto da revelação é um método para inibir a conversão de H3-K9 em H3-K9 dimetilado. O método compreende a etapa de colocar um EHMT mutante, o EHMT de tipo selvagem, ou ambos, em contato com um substrato de histona que compreende H3-K9 e uma quantidade eficaz de um composto da presente revelação, em que o composto inibe a atividade de histona metiltransferase de EHMT, assim inibindo a conversão de H3-K9 em H3-K9 dimetilado.

[081] Adicionalmente, os compostos ou métodos descritos no presente documento podem ser usados para pesquisa (por exemplo, estudar enzimas epigenéticas) e outros propósitos não terapêuticos.

[082] Em alguns aspectos, a presente revelação fornece um composto revelado no presente documento para uso na prevenção ou tratamento de um distúrbio sanguíneo por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

[083] Em alguns aspectos, a presente revelação fornece um composto revelado no presente documento para uso na prevenção ou tratamento de um câncer por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

[084] Em alguns aspectos, a presente revelação fornece o uso de um composto revelado no presente documento para uso na fabricação de um medicamento para prevenção ou tratamento de um distúrbio sanguíneo por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

[085] Em alguns aspectos, a presente revelação fornece o uso de um composto revelado no presente documento para uso na fabricação de um medicamento para prevenção ou tratamento de um câncer por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

[086] A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que o comumente entendido por um versado na técnica à qual essa revelação pertence. No relatório específico, as formas singulares também incluem o plural, a menos que o contexto dite claramente de outro modo. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos no presente documento possam ser usados na prática ou teste da presente revelação, métodos e materiais adequados são descritos abaixo. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes e outras referências mencionadas no presente documento são incorporados a título de referência. As referências citadas no presente documento não são admitidas como técnica anterior à invenção reivindicada. Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo definições, prevalecerá. Além disso, os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem ser limitantes. No caso de conflito entre as estruturas químicas e nomes dos compostos revelados no presente documento, as estruturas químicas prevalecerão.

[087] Outros recursos e vantagens da revelação serão evidentes a partir da descrição detalhada e reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[088] A presente revelação fornece compostos heterocíclicos substituídos com amina inovadores, métodos sintéticos para produzir os compostos, composições farmacêuticas que contêm os mesmos e vários usos dos compostos.

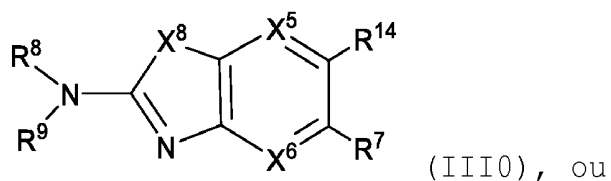
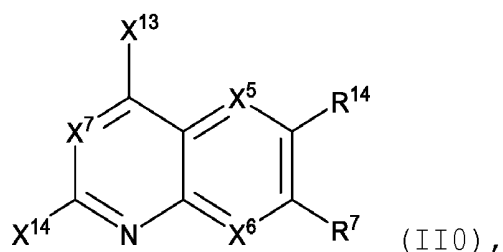
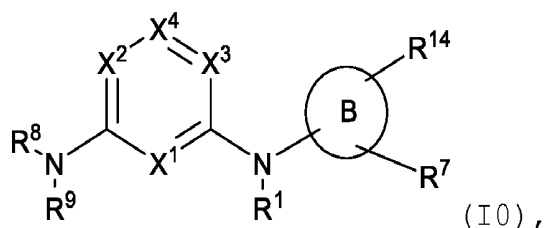
[089] Em um aspecto, os compostos revelados no presente documento podem ser usados para tratar um distúrbio sanguíneo, por exemplo, anemia falciforme (isto é, doença falciforme). Exemplos não limitantes de formas de anemia falciforme que podem ser tratadas com o uso dos compostos contemplados incluem doença de hemoglobina SS, doença de hemoglobina SC, doença de talassemia de hemoglobina S β^0 , doença de talassemia de hemoglobina S β^+ , doença de hemoglobina SD e doença de hemoglobina SE.

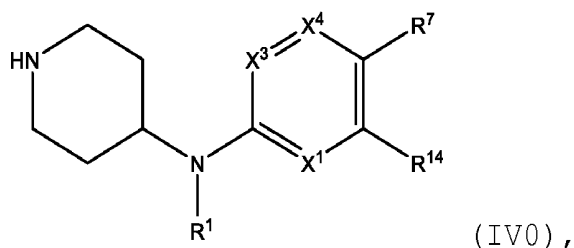
[090] Sem ater-se a nenhuma teoria, acredita-se que anemia falciforme descreve um grupo de distúrbios de glóbulos vermelhos herdadas em que pelo menos alguns dos glóbulos vermelhos de um indivíduo que tem anemia falciforme contêm hemoglobina S ("HbS"). A hemoglobina S é uma forma anormal mutante da hemoglobina adulta. Sem ater-se a nenhuma teoria, acredita-se que os compostos contemplados possam tratar a anemia falciforme induzindo-se a expressão de hemoglobina fetal ("HbF"). Consultar, por exemplo, Renneville et al., *Blood* 126(16): 1.930 a 1.939, 2015, cujo conteúdo é incorporado ao presente documento a título de referência, em sua totalidade.

[091] Em algumas modalidades, uma ou mais complicações de anemia falciforme podem ser tratadas ou prevenidas com o uso de compostos contemplados revelados no

presente documento. Exemplos não limitantes de complicações que podem ser tratadas ou prevenidas com o uso dos compostos contemplados incluem anemia (por exemplo, anemia severa), síndrome da mão-pé, sequestro esplênico, crescimento de desenvolvimento atrasado, distúrbios oculares (por exemplo, perda de visão causada por, por exemplo, bloqueios nos vasos sanguíneos que irrigam os olhos), úlceras de pele (por exemplo, úlceras de pernas), doença cardíaca, síndrome torácica (por exemplo, síndrome torácica aguda), com um valor e dor.

[092] A presente revelação fornece compostos de qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) abaixo:





[093] ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero, em que

[094] X^1 é N ou CR^2 ;

[095] X^2 é N ou CR^3 ;

[096] X^3 é N ou CR^4 ;

[097] X^4 é N ou CR^5 ;

[098] X^5 é N ou CH;

[099] X^6 é N ou CR^{15} ;

[100] X^7 é N ou CH;

[101] X^8 é NR^{13} ou $CR^{11}R^{12}$;

[102] um de X^{13} e X^{14} é, independentemente, NR^8R^9 , e o outro é R^{10} ;

[103] B é C_6 - C_{10} arila ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída por um ou mais R^{15} ;

[104] R^1 é H ou C_1 - C_4 alquila;

[105] cada um de R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1 - C_6 alcóxila, C_6 - C_{10} arila, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3 - C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, e C_2 - C_6 alquinila, em que a C_6 - C_{10} arila, C_3 - C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1 - C_6 alcóxila, C_1 -

C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, e C₂-C₆ alquinila, são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais de halo, OR^a, ou NR^aR^b, em que cada um de R^a e R^b é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila;

[106] R⁶ é -Q¹-T¹, em que Q¹ é uma ligação, ou C₁-C₆ alquileno, C₂-C₆ alquenileno, ou ligante C₂-C₆ alquinileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, oxo, ou C₁-C₆ alcóxila, e T¹ é H, halo, ciano, ou R^{S1}, em que R^{S1} é C₃-C₈ cicloalquila, fenila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou um heteroarila de 5 ou 6 membros e R^{S1} é opcionalmente substituído por um ou mais de halo, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, hidroxila, oxo, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂N(R^c)₂, -NR^cC(O)R^d, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, ou C₁-C₆ alcóxila, em que cada um de R^c e R^d é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila;

[107] R⁷ é -Q²-T², em que Q² é uma ligação, C(O)NR^e, ou NR^eC(O), R^e é H ou C₁-C₆ alquila e T² é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, e em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais -Q³-T³, em que cada Q³ é, independentemente, uma ligação ou ligante C₁-C₃ alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxi, e cada T³ é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^f, C(O)R^f, C(O)OR^f,

$\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, NR^fR^g , $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, e $\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, em que cada um de R^f e R^g é independentemente H, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída por $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, em que a $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi; ou $-\text{Q}^3\text{-T}^3$ é oxo;

[108] R^8 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;

[109] R^9 é $-\text{Q}^4\text{-T}^4$, em que Q^4 é uma ligação ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenileno, ou ligante $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxila, e T^4 é H, halo, OR^h , NR^hR^i , $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$, $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^h\text{R}^i$, ou $\text{R}^{\text{S}2}$, em que cada um de R^h e R^i é, independentemente, H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, e $\text{R}^{\text{S}2}$ é $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou uma heteroarila de 5 a 10 membros, e $\text{R}^{\text{S}2}$ é opcionalmente substituído por um ou mais $-\text{Q}^5\text{-T}^5$, em que cada Q^5 é, independentemente, uma ligação ou ligante $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, e cada T^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^j , $\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^j$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$, NR^jR^k , $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, e

$\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, em que cada um de R^j e R^k é, independentemente, H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila; ou $-\text{Q}^5\text{-T}^5$ é oxo;

[110] R^{10} é halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que cada uma de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, e heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, ou $\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$;

[111] R^{11} e R^{12} juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que a $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxila;

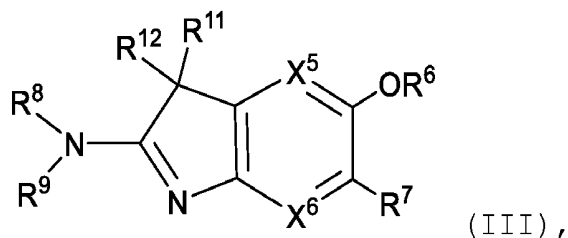
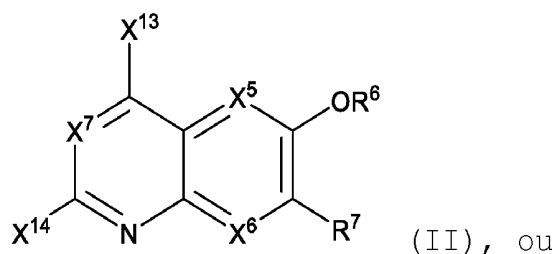
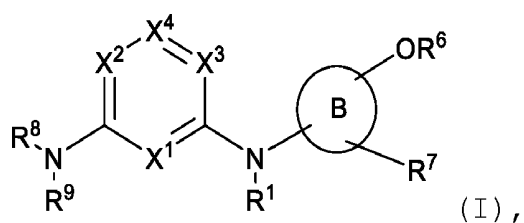
[112] R^{13} é H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S; e

[113] R^{14} é H, halo, ciano, $\text{P}(\text{O})\text{R}^1\text{R}^m$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, ou $-\text{OR}^6$, em que a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila

é opcionalmente substituída por um ou mais de halo ou OR^6 , e cada um de R^1 e R^m é, independentemente, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila; e

[114] R^{15} é H, halo, ciano, ou $-\text{OR}^6$.

[115] A presente revelação também fornece compostos de qualquer uma das Fórmulas (I) a (III) abaixo:



[116] ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

[117] Os compostos das Fórmulas reveladas no presente documento, como Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas (I) a (III) podem incluir um ou mais dos recursos a seguir quando aplicáveis.

[118] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (III0), em que X^8 é NR^{13} .

[119] Em algumas modalidades, R^{13} é H, C_1-C_6 alquila, C_3-C_{12} cicloalquila (por exemplo, C_3-C_8 cicloalquila), ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros (por exemplo, heterocicloalquila de 4 a 7 membros) que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S (por exemplo, azetidínila, oxetanila, tietanila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, triazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila, piperazinila, tetra-hidro-2H-piranila, 3,6-di-hidro-2H-piranila, tetra-hidro-2H-tiopiranila, 1,4-diazepanila, 1,4-oxazepanila, morfolinila, etc.)

[120] Em algumas modalidades, R^{13} é C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila.

[121] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (III0), em que X^8 é $CR^{11}R^{12}$.

[122] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (I0), (II0), ou (IV0), em que R^{14} é H, halo, ou C_1-C_6 alquila.

[123] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (I0), (II0), ou (IV0), em que R^{14} é C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila.

[124] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (I0), (II0), ou (IV0), em que R^{14} é $-OR^6$.

[125] Em algumas modalidades, R^{14} é H.

[126] Em algumas modalidades, R^{14} é halo (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em algumas modalidades, R^{14} é F. Em algumas modalidades, R^{14} é Cl. Em algumas modalidades, R^{14} é Br. Em algumas modalidades, R^{14} é I.

[127] Em algumas modalidades, R^{14} é ciano.

[128] Em algumas modalidades, R^{14} é $P(O)R^1R^m$, em que cada um de R^1 e R^m é, independentemente, C_1-C_6 alquila (por exemplo, cada um de R^1 e R^m é CH_3).

[129] Em algumas modalidades, R^{14} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais de halo ou OR^6 . Em algumas modalidades, R^{14} é C_1-C_6 alquila (por exemplo, CH_3). Em algumas modalidades, R^{14} é C_1-C_6 alquila substituída por um ou mais halo (por exemplo, CF_3). Em algumas modalidades, R^{14} é C_1-C_6 alquila substituída por um ou mais OR^6 . Em algumas modalidades, R^{14} é C_1-C_6 alquila substituída por um ou mais OCH_3 .

[130] Em algumas modalidades, R^{14} é C_3-C_{12} cicloalquila (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila).

[131] Em algumas modalidades, R^{14} é heterocicloalquila de 4 a 7 membros (por exemplo, oxetanila, ou tetra-hidrofuranila).

[132] Em algumas modalidades, R^{14} é heteroarila de 5 a 6 membros (por exemplo, isoxazolila).

[133] Em algumas modalidades, R^{14} é $-OR^6$ (por exemplo, OCH_3).

[134] Em algumas modalidades, R^{15} é H.

[135] Em algumas modalidades, R^{15} é halo (por exemplo, F, Cl, Br, ou I). Em algumas modalidades, R^{15} é F. Em algumas modalidades, R^{15} é Cl. Em algumas modalidades, R^{15} é Br. Em algumas modalidades, R^{15} é I.

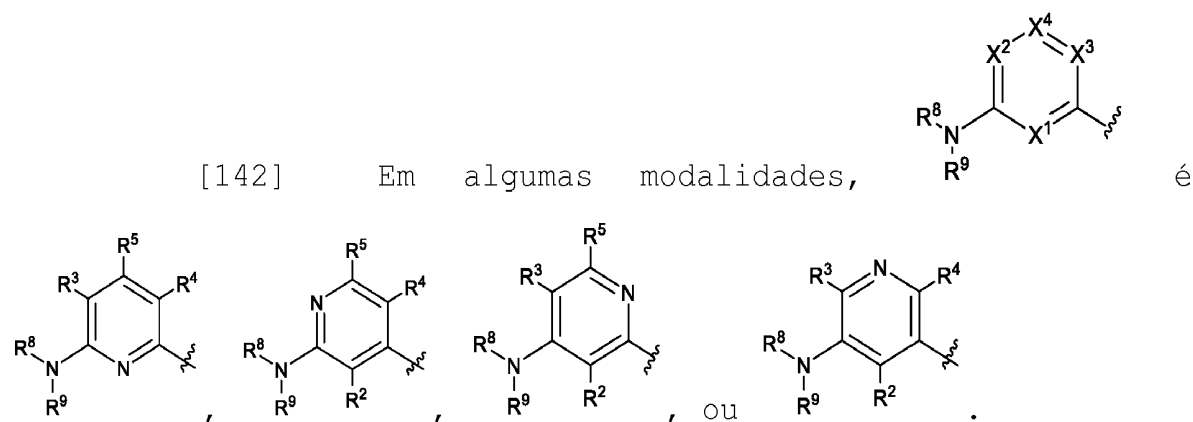
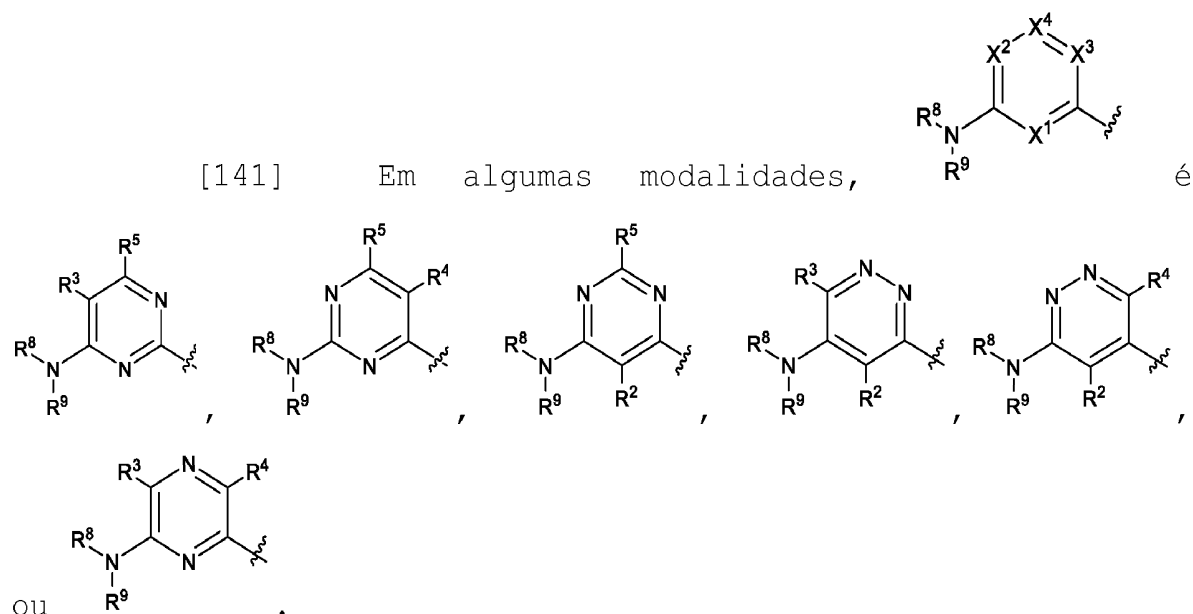
[136] Em algumas modalidades, R^{15} é ciano.

[137] Em algumas modalidades, R^{15} é $-OR^6$ (por exemplo, OCH_3).

[138] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (I0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

[139] Em algumas modalidades, pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N.

[140] Em algumas modalidades, X^1 e X^3 são N. Em algumas modalidades, X^2 é CR^3 e X^4 é CR^5 .



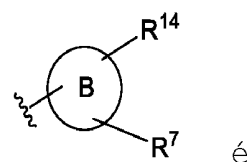
[143] Em algumas modalidades, o anel B é C₆-C₁₀ arila ou heteroarila de 5 a 10 membros.

[144] Em algumas modalidades, o anel B é C₆-C₁₀ arila ou heteroarila de 5 a 10 membros substituídas por um ou mais R¹⁵.

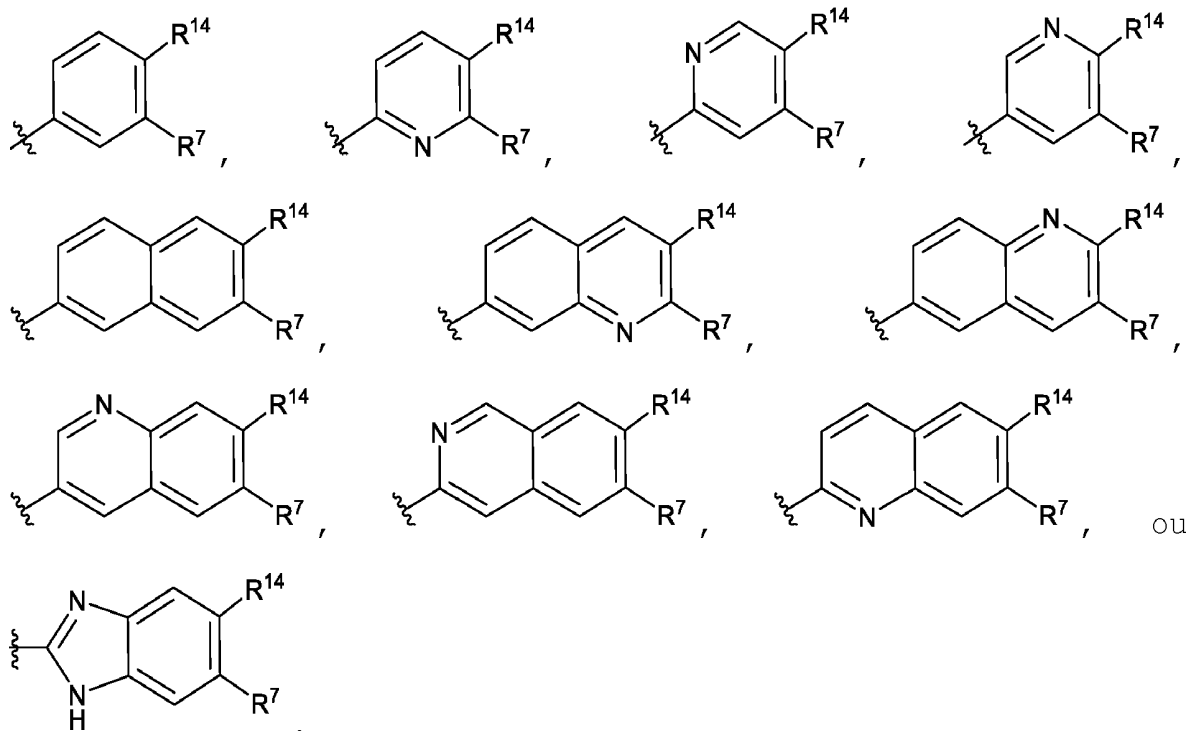
[145] Em algumas modalidades, o anel B é C₆-C₁₀ arila ou heteroarila de 5 a 10 membros substituída por um R¹⁵.

[146] Em algumas modalidades, o anel B é C₆-C₁₀ arila ou heteroarila de 5 a 10 membros substituída por dois ou mais R¹⁵.

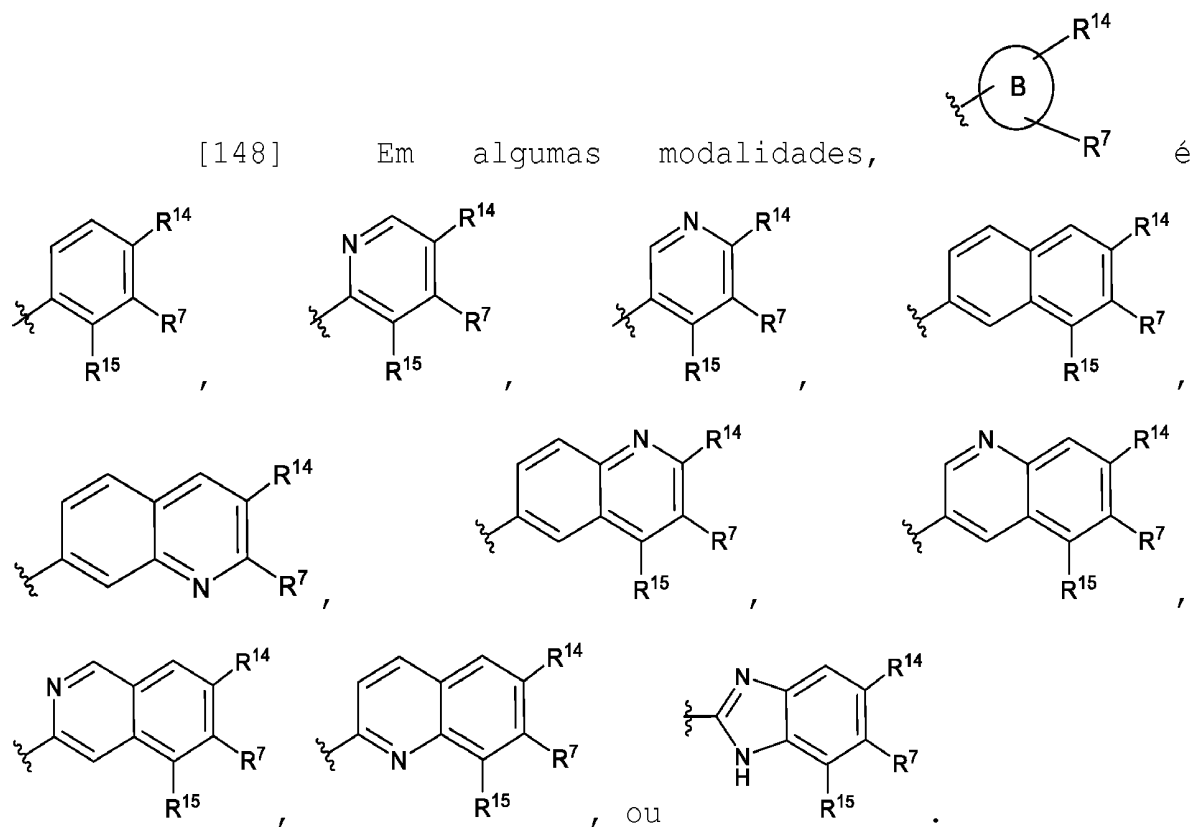
[147] Em algumas modalidades,



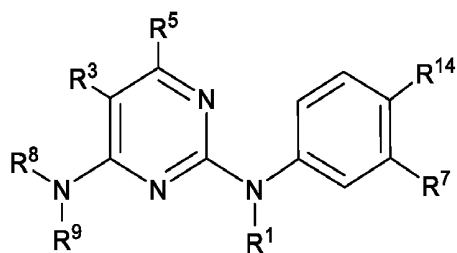
é



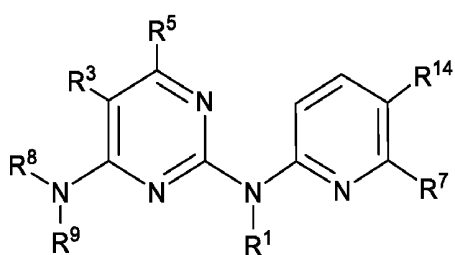
ou



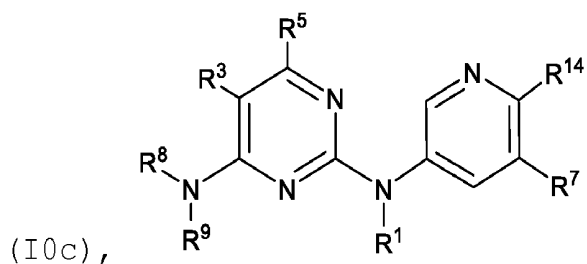
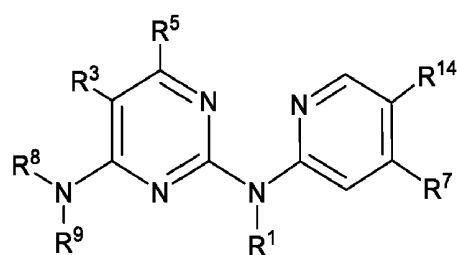
[149] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I0) incluem aqueles de qualquer uma das Fórmulas (I0a) a (I0l):



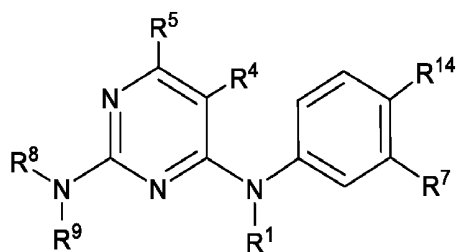
(I0a),



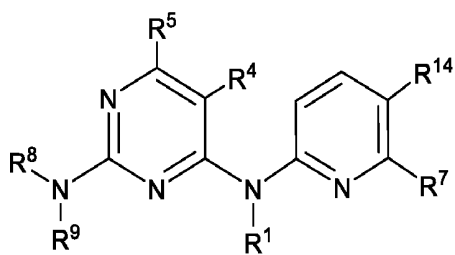
(I0b),



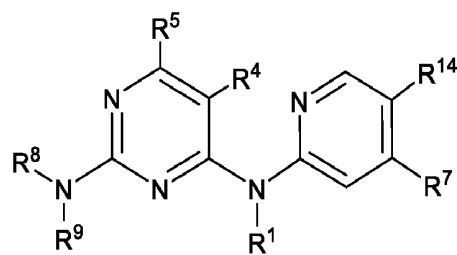
(I0d),

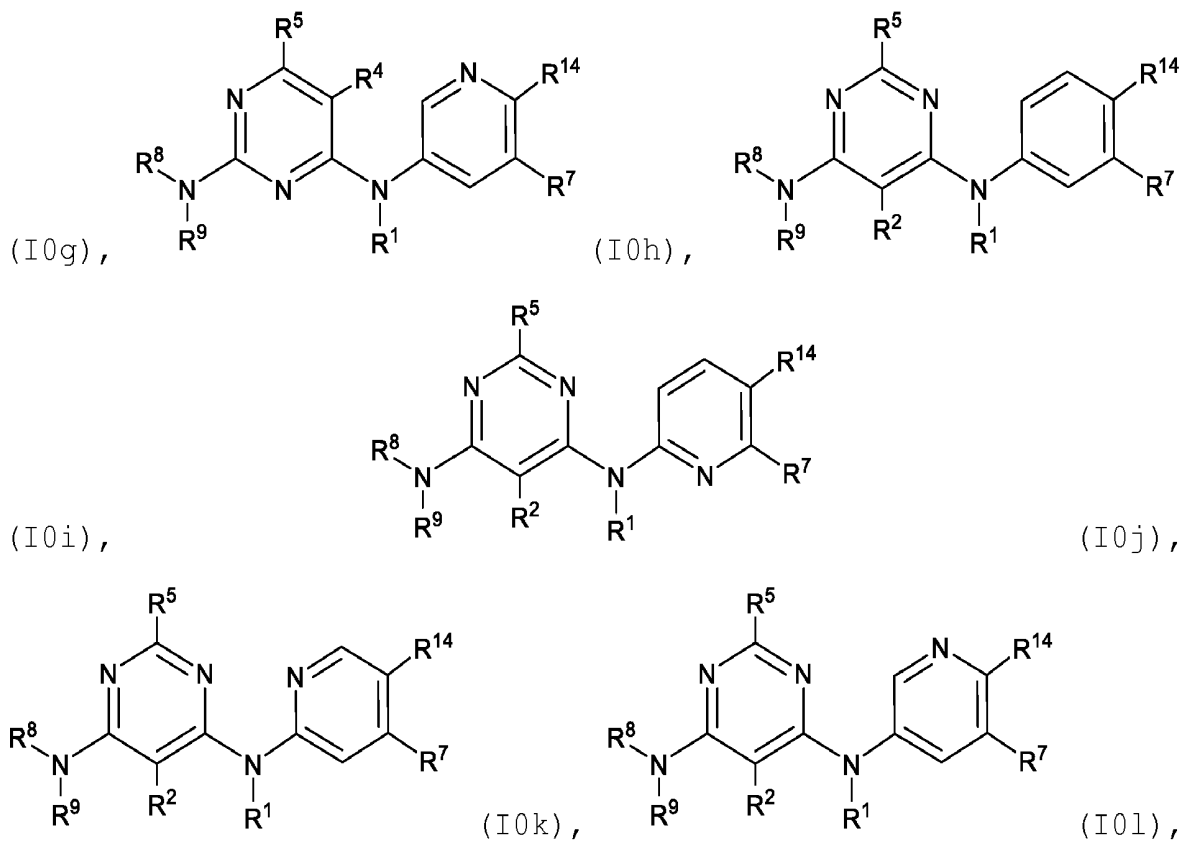


(I0e),



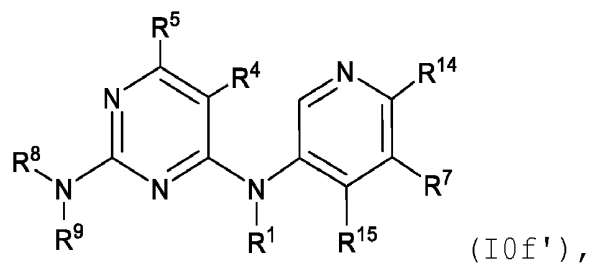
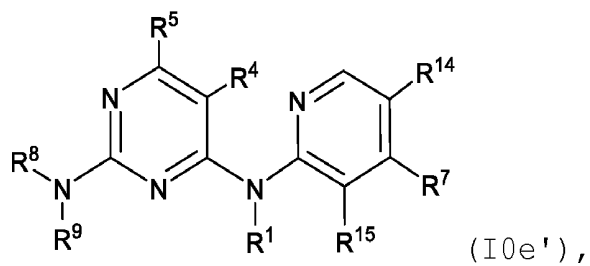
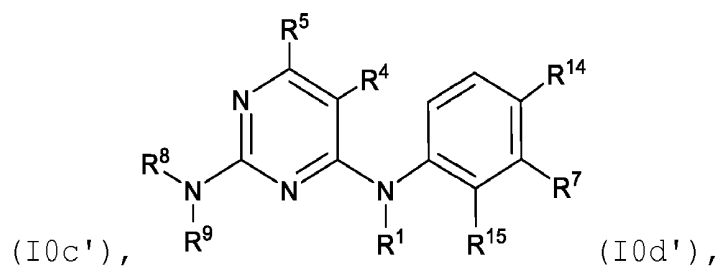
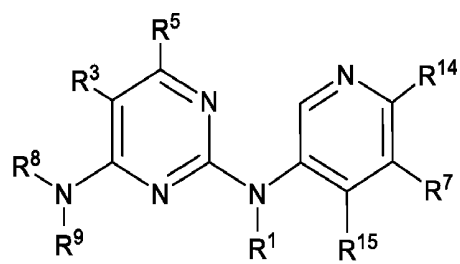
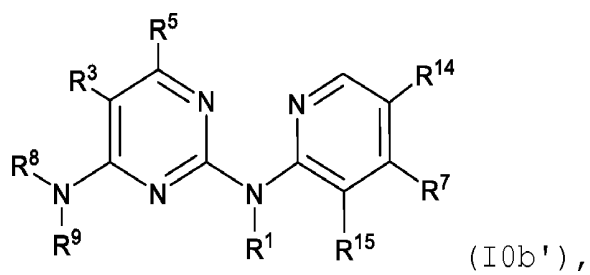
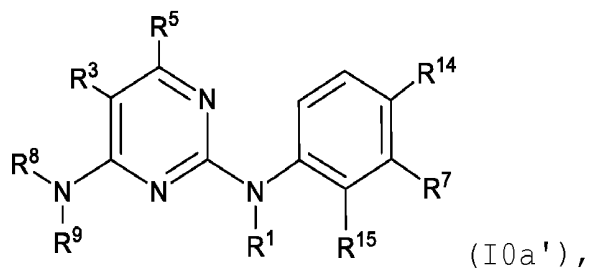
(I0f),

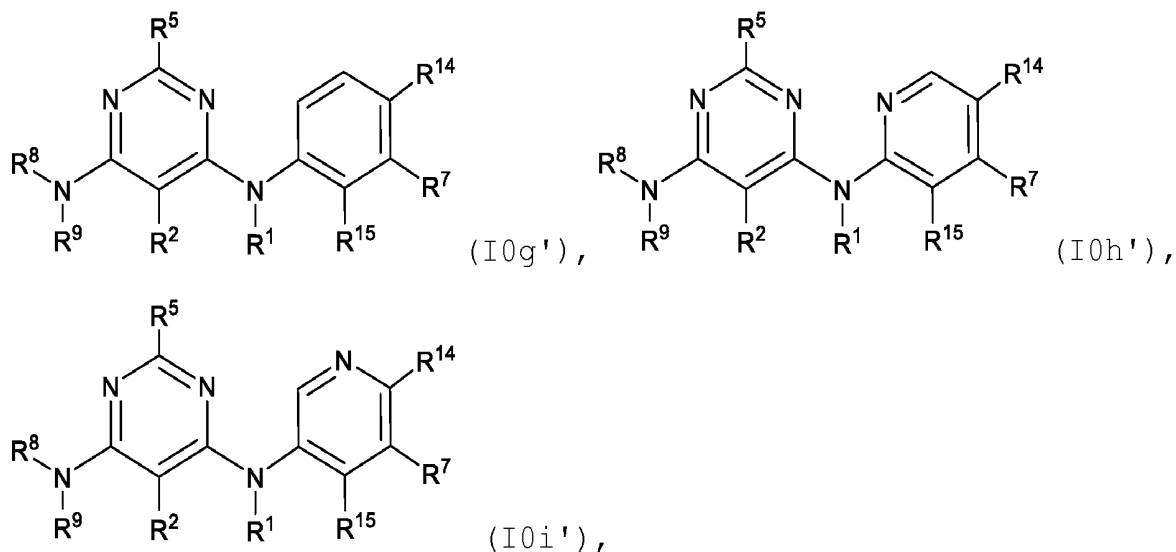




[150] e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos e dos tautômeros.

[151] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I0) incluem aqueles de qualquer uma das Fórmulas (I0a') a (I0i'):





[152] e tautômeros dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos e dos tautômeros.

[153] Em algumas modalidades, R^1 é C_1 - C_4 alquila. Em algumas modalidades, R^1 é metila. Em algumas modalidades, R^1 é H.

[154] Em algumas modalidades, R^3 é C_1 - C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^3 é metila. Em algumas modalidades, R^3 é H.

[155] Em algumas modalidades, R^5 é C_1 - C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^5 é metila.

[156] Em algumas modalidades, R^8 é C_1 - C_6 alquila. Em algumas modalidades, R^8 é metila. Em algumas modalidades, R^8 é H.

[157] Em algumas modalidades, R^9 é $-Q^4-T^4$, em que Q^4 é C_1 - C_6 alquilenos, e T^4 é H. Em algum momento, R^9 é metila.

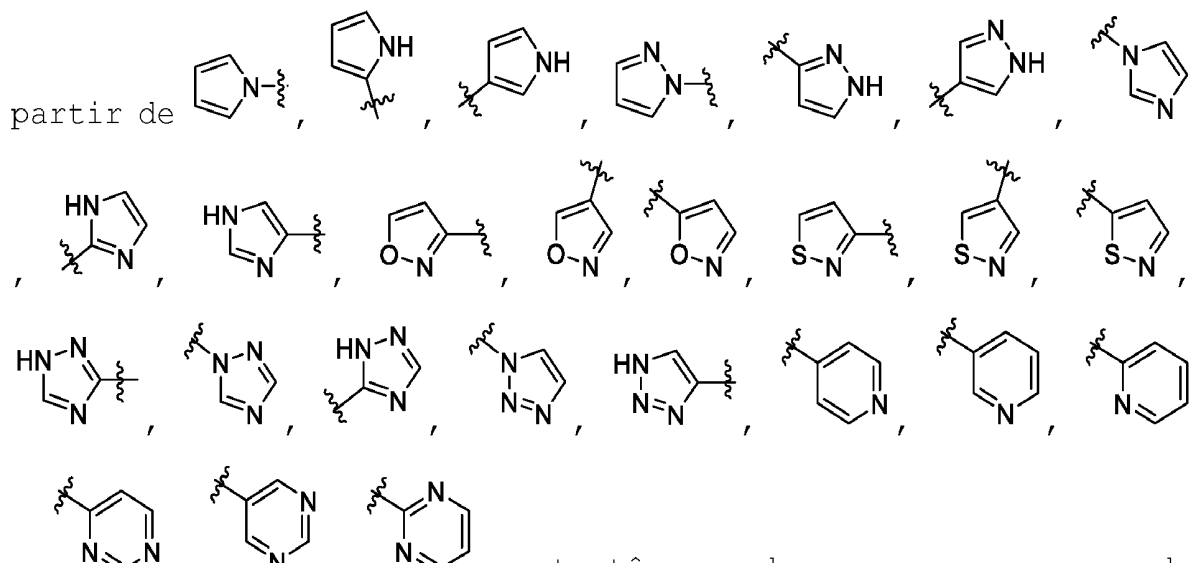
[158] Em algumas modalidades, R^7 é $-Q^2-T^2$, em que Q^2 é uma ligação ou $C(O)NR^e$, e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, em que a heteroarila de

5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[159] Em algumas modalidades, R^7 é $-Q^2-T^2$, em que Q^2 é uma ligação, e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

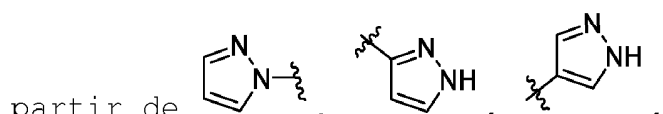
[160] Em algumas modalidades, R^7 é $-Q^2-T^2$, em que Q^2 é uma ligação, e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros, em que a heteroarila de 5 a 10 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[161] Em algumas modalidades, T^2 é selecionado a partir de

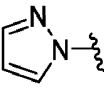


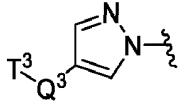
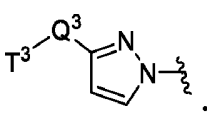
, e tautômeros dos mesmos, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

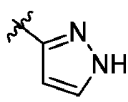
[162] Em algumas modalidades, T^2 é selecionado a partir de

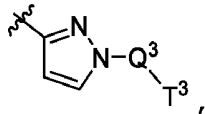
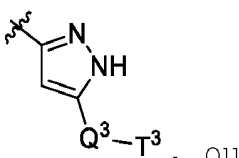
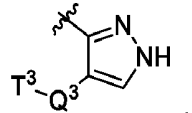


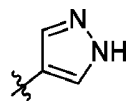
, e tautômeros dos mesmos, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

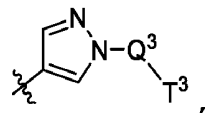
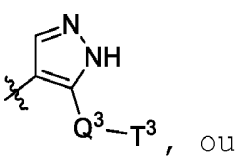
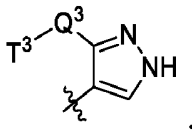
[163] Em algumas modalidades, T^2 é  opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[164] Em algumas modalidades, T^2 é  ou .

[165] Em algumas modalidades, T^2 é  opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[166] Em algumas modalidades, T^2 é , , ou .

[167] Em algumas modalidades, T^2 é  opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[168] Em algumas modalidades, T^2 é , , ou .

[169] Em algumas modalidades, cada Q^3 é, independentemente, um ligante C_1-C_3 alquilenos, e cada T^3 é,

independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$, e $NR^fC(O)R^g$, cada um de R^f e R^g é, independentemente, H, C_3-C_8 cicloalquila, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por C_3-C_8 cicloalquila, em que a C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, ou C_1-C_6 alcóxi.

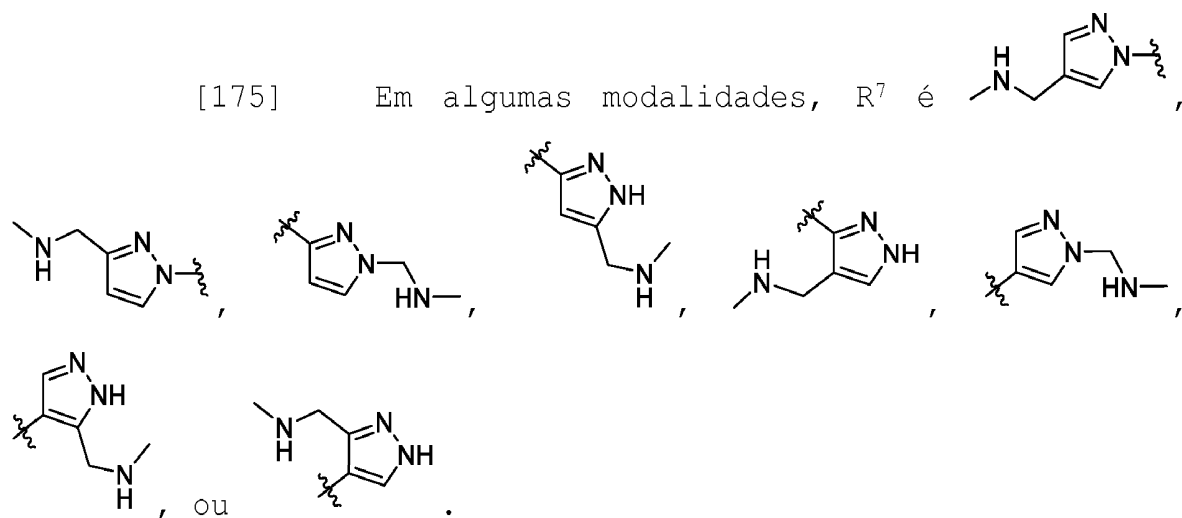
[170] Em algumas modalidades, cada Q^3 é, independentemente, um ligante C_1-C_3 alquileno, e cada T^3 é, independentemente, NR^fR^g , em que cada um de R^f e R^g é, independentemente, H, C_3-C_8 cicloalquila, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por C_3-C_8 cicloalquila, em que a C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, ou C_1-C_6 alcóxi.

[171] Em algumas modalidades, cada Q^3 é, independentemente, um ligante de C_1-C_3 alquileno, e cada T^3 é, independentemente, NR^fR^g , cada um de R^f e R^g é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila.

[172] Em algumas modalidades, cada Q^3 é, independentemente, um ligante C_1-C_3 alquileno, e cada T^3 é, independentemente, NR^fR^g , cada um de R^f e R^g é, independentemente, H ou metila.

[173] Em algumas modalidades, cada Q^3 é, independentemente, um ligante C_1 - C_3 alquilenos, e cada T^3 é, independentemente, $NHCH_3$.

[174] Em algumas modalidades, cada Q^3 é, independentemente, metileno, e cada T^3 é, independentemente, $NHCH_3$.



[176] Em algumas modalidades, R^{14} é H, halo, ou $-OR^6$.

[177] Em algumas modalidades, R^{14} é halo ou $-OR^6$.

[178] Em algumas modalidades, R^{14} é H.

[179] Em algumas modalidades, R^{14} é halo. Em algumas modalidades, R^{14} é F. Em algumas modalidades, R^{14} é Cl. Em algumas modalidades, R^{14} é Br. Em algumas modalidades, R^{14} é I.

[180] Em algumas modalidades, R^{14} é $-OR^6$. Em algumas modalidades, R^6 é $-Q^1-T^1$, em que Q^1 é um ligante C_1 - C_6 alquilenos, e T^1 é H. Em algumas modalidades, R^6 é $-Q^1-T^1$, em que Q^1 é metileno, e T^1 é H. Em algumas modalidades, R^{14} é $-OCH_3$.

[181] Em algumas modalidades, R^{15} é H ou halo.

[182] Em algumas modalidades, R^{15} é H.

[183] Em algumas modalidades, R^{15} é halo. Em algumas modalidades, R^{15} é F. Em algumas modalidades, R^{15} é Cl. Em algumas modalidades, R^{15} é Br. Em algumas modalidades, R^{15} é I.

[184] Em algumas modalidades, R^{14} é halo ou $-OR^6$, e R^{15} é H ou halo.

[185] Em algumas modalidades, R^{14} é halo, e R^{15} é H. Em algumas modalidades, R^{14} é F, e R^{15} é H. Em algumas modalidades, R^{14} é Cl, e R^{15} é H. Em algumas modalidades, R^{14} é Br, e R^{15} é H. Em algumas modalidades, R^{14} é I, e R^{15} é H.

[186] Em algumas modalidades, R^{14} é $-OR^6$, e R^{15} é H. Em algumas modalidades, R^{14} é $-OCH_3$, e R^{15} é H.

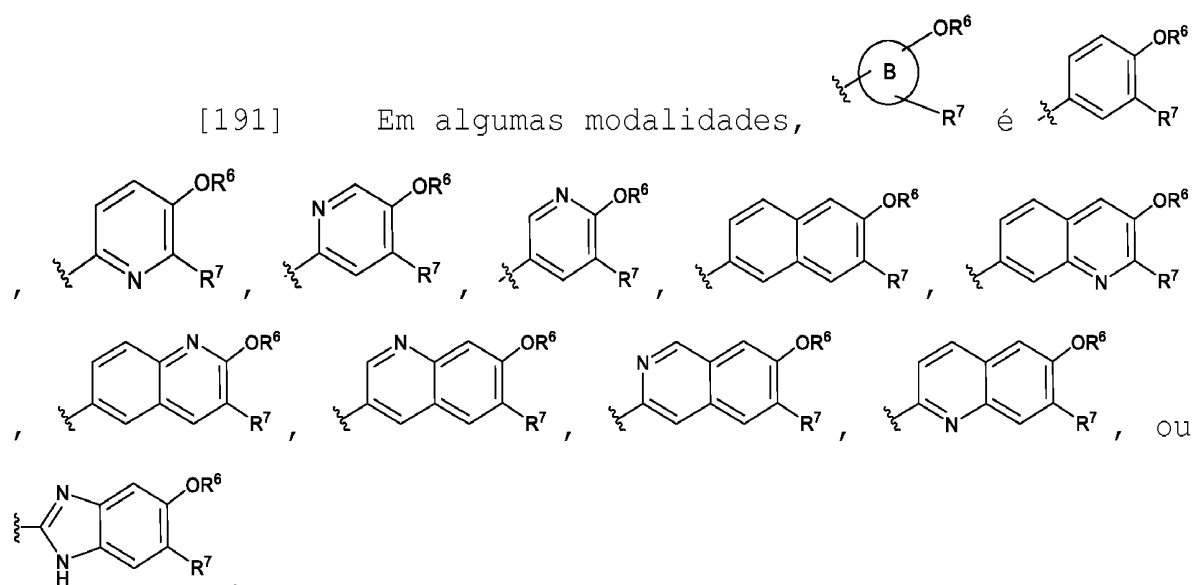
[187] Em algumas modalidades, R^{14} é halo, e R^{15} é halo. Em algumas modalidades, R^{14} é F, e R^{15} é F. Em algumas modalidades, R^{14} é Cl, e R^{15} é F. Em algumas modalidades, R^{14} é Br, e R^{15} é F. Em algumas modalidades, R^{14} é I, e R^{15} é F. Em algumas modalidades, R^{14} é F, e R^{15} é Cl. Em algumas modalidades, R^{14} é Cl, e R^{15} é Cl. Em algumas modalidades, R^{14} é Br, e R^{15} é Cl. Em algumas modalidades, R^{14} é I, e R^{15} é Cl. Em algumas modalidades, R^{14} é F, e R^{15} é Br. Em algumas modalidades, R^{14} é Cl, e R^{15} é Br. Em algumas modalidades, R^{14} é Br, e R^{15} é Br. Em algumas modalidades, R^{14} é I, e R^{15} é Br. Em algumas modalidades, R^{14} é F, e R^{15} é I. Em algumas modalidades, R^{14} é Cl, e R^{15} é I. Em algumas modalidades, R^{14} é Br, e R^{15} é I. Em algumas modalidades, R^{14} é I, e R^{15} é I.

[188] Em algumas modalidades, R^{14} é $-OR^6$, e R^{15} é halo. Em algumas modalidades, R^{14} é $-OCH_3$, e R^{15} é halo. Em algumas modalidades, R^{14} é $-OCH_3$, e R^{15} é F. Em algumas modalidades, R^{14} é

$-OCH_3$, e R^{15} é Cl. Em algumas modalidades, R^{14} é $-OCH_3$, e R^{15} é Br. Em algumas modalidades, R^{14} é $-OCH_3$, e R^{15} é I.

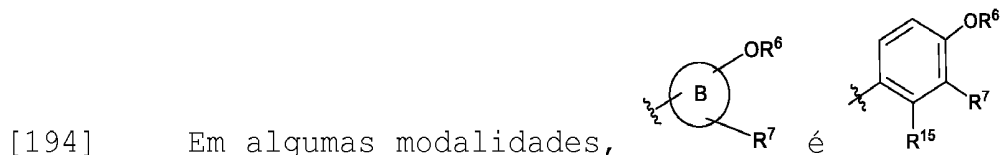
[189] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (I) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

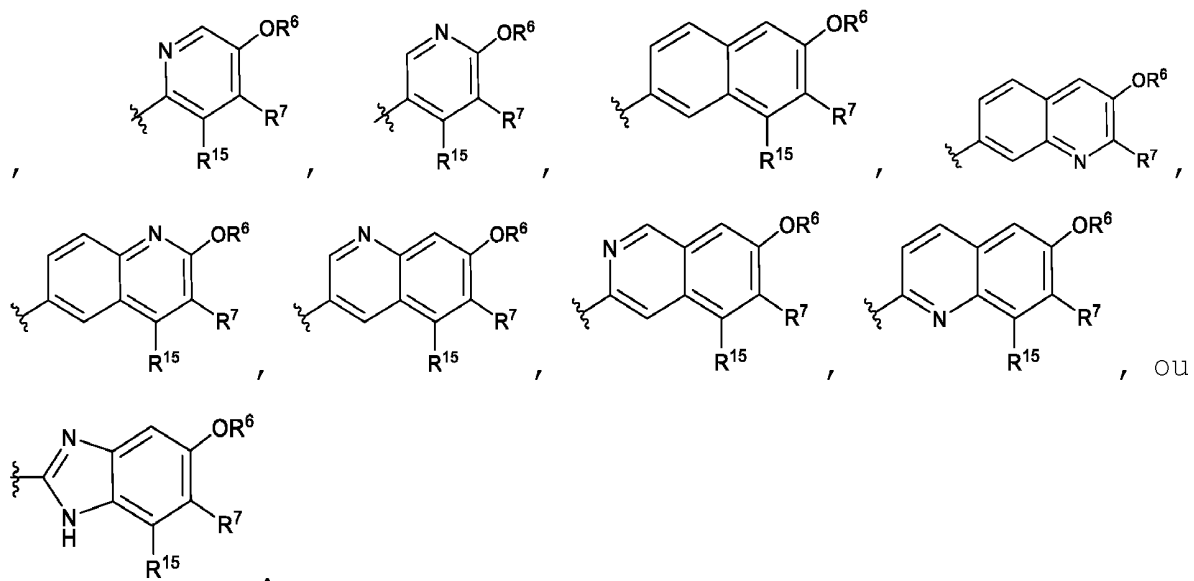
[190] Em algumas modalidades, anel B é fenila ou heteroarila de 6 membros (por exemplo, piridila ou pirimidila).



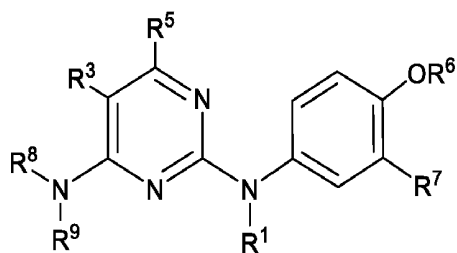
[192] Em algumas modalidades, o anel B é fenila ou heteroarila de 6 membros (por exemplo, piridila ou pirimidila) opcionalmente substituída por um ou mais R^{15} .

[193] Em algumas modalidades, anel B é fenila ou heteroarila de 6 membros (por exemplo, piridila ou pirimidila) opcionalmente substituída por um R^{15} .

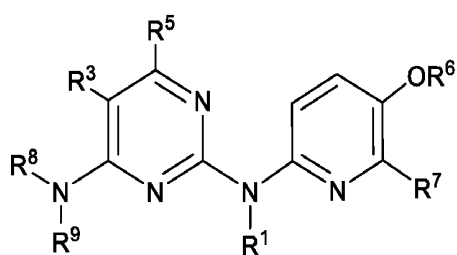




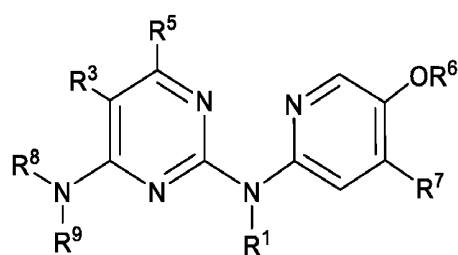
[195] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I) incluem aqueles de qualquer uma das Fórmulas (Ia) a (II):



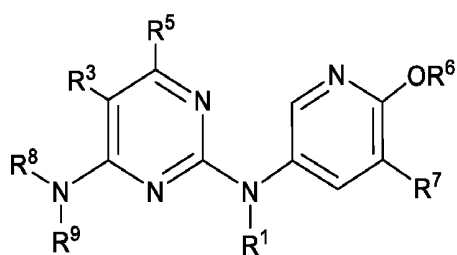
(Ia),



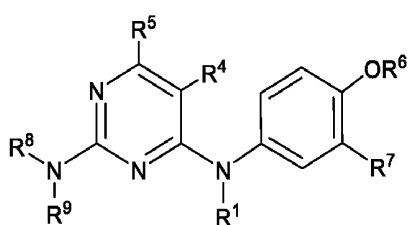
(Ib),



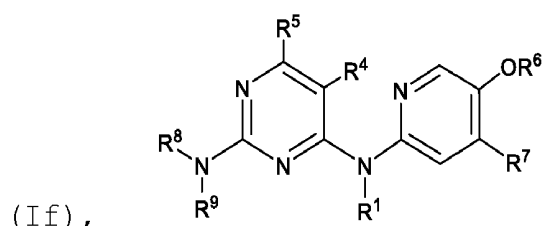
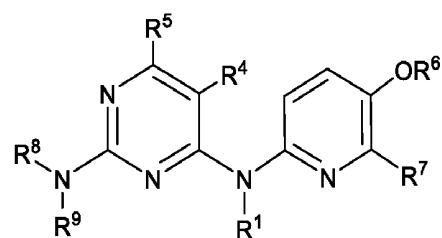
(Ic),



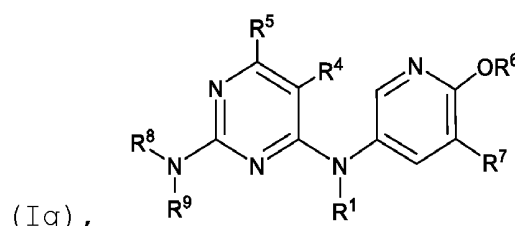
(Id),



(Ie),

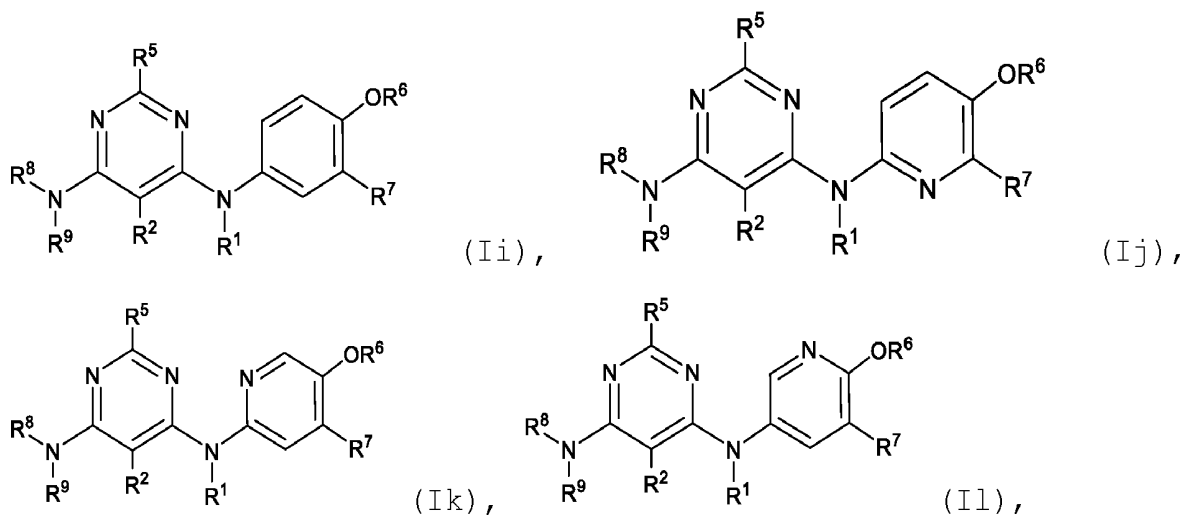


(If),



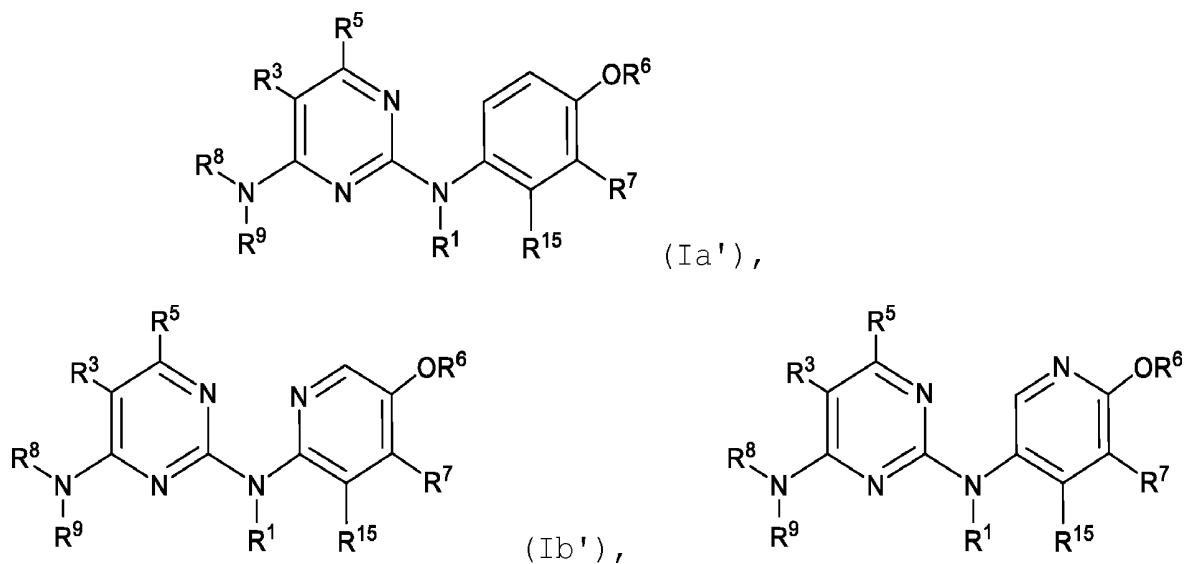
(Ig),

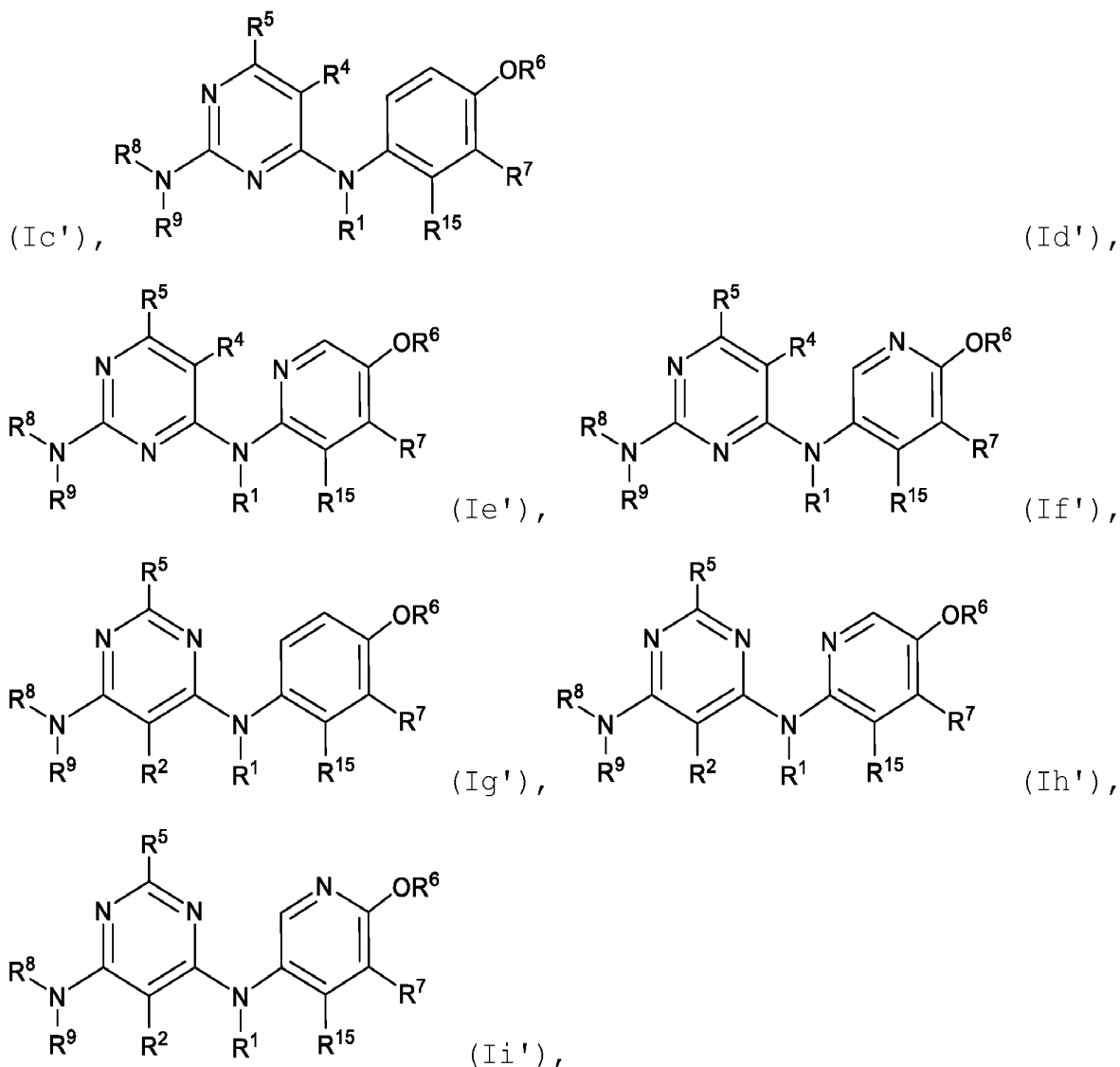
(Ih),



e tautômeros dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[196] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (I) incluem aqueles de qualquer uma das Fórmulas (Ia') a (Ii'):

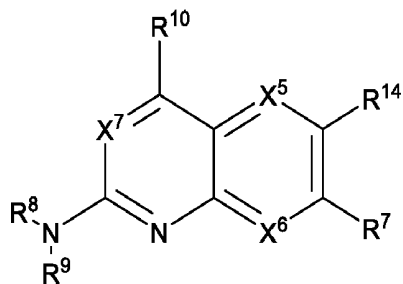




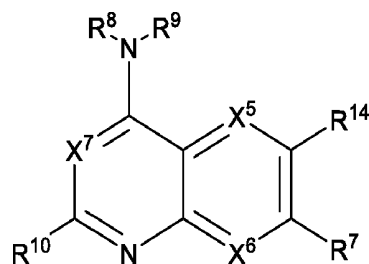
e tautômeros dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[197] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (II0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

[198] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (II0) incluem aqueles de qualquer uma das Fórmulas (II0a) e (II0b):



(II0a),

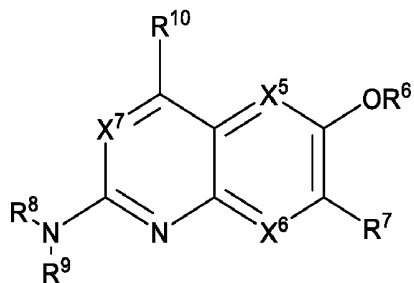


(II0b),

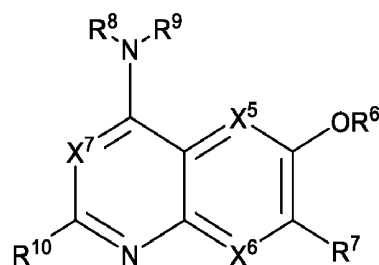
e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[199] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (II) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

[200] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (II) e inclui aqueles de qualquer uma das Fórmulas (IIa) e (IIb):



(II0a),

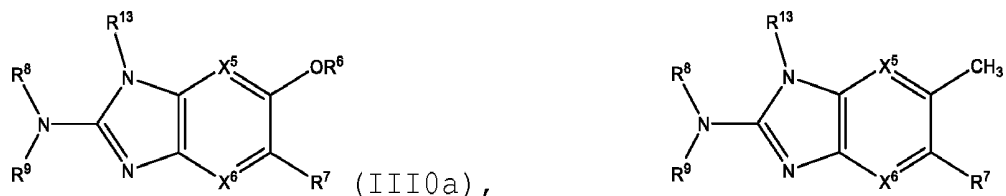


(II0b),

e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[201] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (III0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

[202] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (III0) incluem aqueles de qualquer uma das Fórmulas (III0a) e (III0b):

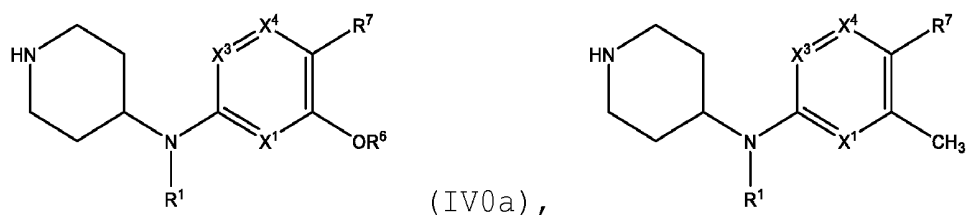


e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[203] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (III) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

[204] Em algumas modalidades, o composto é de Fórmula (IV0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

[205] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula (IV0) incluem aqueles de Fórmulas (IV0a) e (IV0b):



e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros.

[206] Em algumas modalidades, no máximo um de R³ e R⁵ não é H.

[207] Em algumas modalidades, pelo menos um de R³ e R⁵ não é H.

[208] Em algumas modalidades, R³ é H ou halo.

[209] Em algumas modalidades, no máximo um de R^4 e R^5 não é H.

[210] Em algumas modalidades, pelo menos um de R^4 e R^5 não é H.

[211] Em algumas modalidades, R^4 é H, C_1-C_6 alquila, ou halo.

[212] Em algumas modalidades, no máximo um de R^2 e R^5 não é H.

[213] Em algumas modalidades, pelo menos um de R^2 e R^5 não é H.

[214] Em algumas modalidades, R^2 é H, C_1-C_6 alquila, ou halo.

[215] Em algumas modalidades, R^5 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais de halo, hidroxila, ou C_1-C_6 alcóxila. Em algumas modalidades, R^5 é C_1-C_6 alquila não substituída (por exemplo, metila ou etila).

[216] Em algumas modalidades, cada um de X^5 , X^6 e X^7 é CH.

[217] Em algumas modalidades, pelo menos um de X^5 , X^6 e X^7 é N.

[218] Em algumas modalidades, no máximo um de X^5 , X^6 e X^7 é N.

[219] Em algumas modalidades, R^{10} é heterocicloalquila de 4 a 7 membros opcionalmente substituída que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S (por exemplo, azetidinila, oxetanila, tietanila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, triazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, 1,2,3,6-

tetra-hidropiridinila, piperazinila, tetra-hidro-2H-piranila, 3,6-di-hidro-2H-piranila, tetra-hidro-2H-tiopiranila, 1,4-diazepanila, 1,4-oxazepanila, morfolinila, etc.). Em algumas modalidades, R^{10} é opcionalmente substituído por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono ou dialquilamino, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alcóxi, $C(O)NR^jR^k$, ou $NR^jC(O)R^k$.

[220] Em algumas modalidades, R^{10} é conectado ao grupo bicíclico de Fórmula (II) por meio de uma ligação carbono-carbono. Em algumas modalidades, R^{10} é conectado ao grupo bicíclico de Fórmula (II) por meio de uma ligação carbono-nitrogênio.

[221] Em algumas modalidades, R^{10} é halo.

[222] Em algumas modalidades, R^{10} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquenila, ou C_2-C_6 alquinila, por exemplo, opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono ou dialquilamino, C_1-C_6 alcóxi, $C(O)NR^jR^k$, ou $NR^jC(O)R^k$.

[223] Em algumas modalidades, R^{10} é C_3-C_8 cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono ou dialquilamino, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alcóxi, $C(O)NR^jR^k$, ou $NR^jC(O)R^k$.

[224] Em algumas modalidades, R^{10} é C_3-C_8 cicloalquila opcionalmente substituída por $C(O)NR^jR^k$ ou $NR^jC(O)R^k$.

[225] Em algumas modalidades, R^{11} e R^{12} juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam a heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos

selecionados a partir de N, O, e S (por exemplo, azetidíníla, oxetaníla, tíetaníla, pírrolídínila, ímídazolídínila, pírazolídínila, oxazolídínila, ísoxazolídínila, tríazolídínila, tetra-hídروفuráníla, píperídíníla, 1,2,3,6-tetra-hídروفíridíníla, píperazíníla, tetra-hídرو-2H-píraníla, 3,6-dí-hídرو-2H-píraníla, tetra-hídرو-2H-tíopíraníla, 1,4-díazepaníla, 1,4-oxazepaníla, morfolínila, etc.), em que a heterocícloalquíla de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C₁-C₆ alquíla, hídروxíla, oxo, amino, mono ou díalquílamíno, ou C₁-C₆ alcóxíla.

[226] Em algumas modalidades, R¹¹ e R¹² juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma heterocícloalquíla de 4 a 7 membros não substituída que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S (por exemplo, azetidíníla, oxetaníla, tíetaníla, pírrolídínila, ímídazolídínila, pírazolídínila, oxazolídínila, ísoxazolídínila, tríazolídínila, tetra-hídروفuráníla, píperídíníla, 1,2,3,6-tetra-hídروفíridíníla, píperazíníla, tetra-hídرو-2H-píraníla, 3,6-dí-hídرو-2H-píraníla, tetra-hídرو-2H-tíopíraníla, 1,4-díazepaníla, 1,4-oxazepaníla, morfolínila, etc.).

[227] Em algumas modalidades, R¹¹ e R¹² juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma C₄-C₈ cicloalquíla que é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C₁-C₆ alquíla, hídروxíla, oxo, amino, mono ou díalquílamíno, ou C₁-C₆ alcóxíla.

[228] Em algumas modalidades, R¹¹ e R¹² juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma C₄-C₈ cicloalquíla não substituída.

[229] Em algumas modalidades, cada um de X^5 e X^6 é CH.

[230] Em algumas modalidades, cada um de X^5 e X^6 é N.

[231] Em algumas modalidades, um de X^5 e X^6 é CH e o outro é CH.

[232] Em algumas modalidades, R^6 é $-Q^1-T^1$, em que Q^1 é uma ligação ou ligante C_1-C_6 alquileno opcionalmente substituído por um ou mais de halo, e T^1 é H, halo, ciano, ou R^{S1} , em que R^{S1} é C_3-C_8 cicloalquila, fenila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou a heteroarila de 5 ou 6 membros e R^{S1} é opcionalmente substituído por um ou mais de halo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, hidroxila, oxo, NR^eR^d , ou C_1-C_6 alcoxila.

[233] Em algumas modalidades, R^6 é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, ou C_2-C_6 alquinila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C_1-C_6 alcoxila.

[234] Em algumas modalidades, R^6 é C_1-C_6 alquila não substituída (por exemplo, metila).

[235] Em algumas modalidades, R^7 é $-Q^2-T^2$, em que Q^2 é uma ligação ou $C(O)NR^e$, e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[236] Em algumas modalidades, Q^2 é uma ligação.

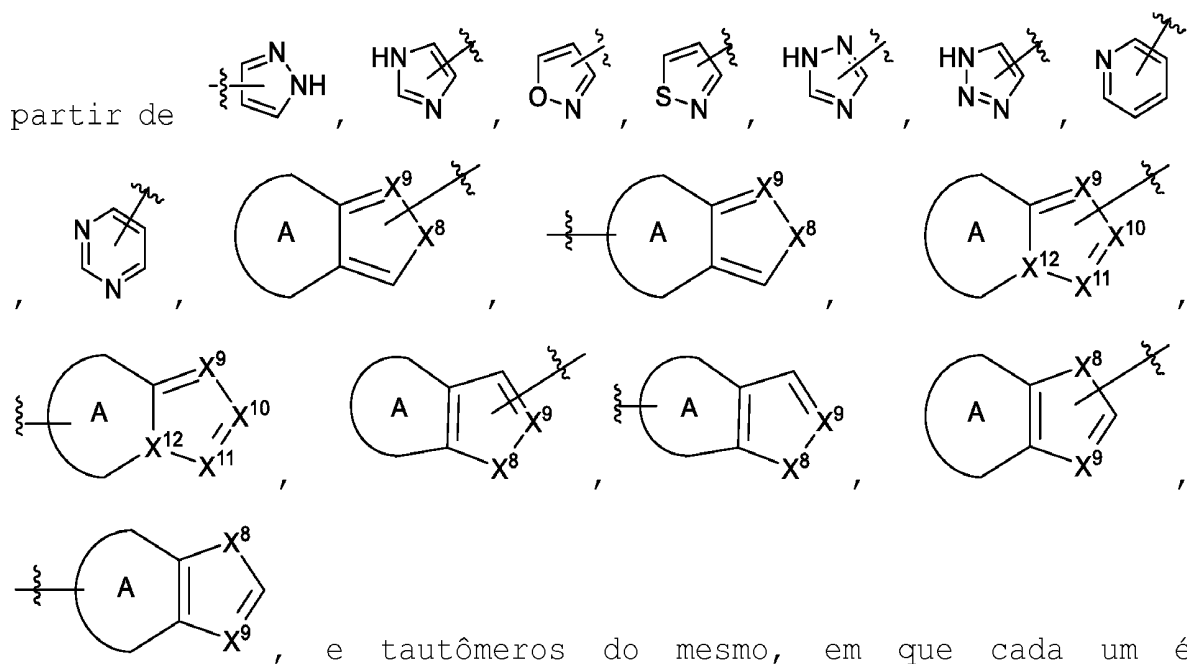
[237] Em algumas modalidades, Q^2 é CONH ou NHC(O).

[238] Em algumas modalidades, T^2 é heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S (por exemplo, uma heterocicloalquila monocíclica de 4 a 7 membros ou heterocicloalquila bicíclica de 7 a 12 membros, como azetidinila, oxetanila, tietanila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, triazolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila, piperazinila, tetra-hidro-2H-piranila, 3,6-di-hidro-2H-piranila, tetra-hidro-2H-tiopiranila, 1,4-diazepanila, 1,4-oxazepanila, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanila, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanila, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanila, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanila, morfolinila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanila, 1,4,5,6-tetra-hidropirrololo[3,4-c]pirazolila, 3,4,5,6,7,8-hexa-hidropirido[4,3-d]pirimidinila, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinila, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[4,3-d]pirimidinila, 2-azaspiro[3.3]heptanila, 2-metil-2-azaspiro[3.3]heptanila, 2-azaspiro[3.5]nonanila, 2-metil-2-azaspiro[3.5]nonanila, 2-azaspiro[4.5]decanila, 2-metil-2-azaspiro[4.5]decanila, 2-oxa-azaspiro[3.4]octanila, 2-oxa-azaspiro[3.4]octan-6-ila, e semelhantes), que é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[239] Em algumas modalidades, T^2 é heterocicloalquila bicíclica de 8 a 12 membros que compreende um anel de arila ou heteroarila de 5 a 6 membros fundido com um anel não aromático. Em algumas modalidades, o anel de arila ou heteroarila de 5 a 6 membros é conectado a Q^2 .

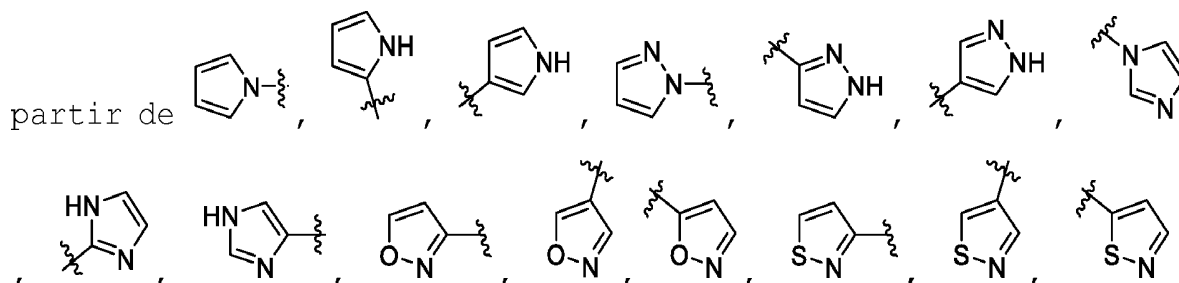
[240] Em algumas modalidades, T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros.

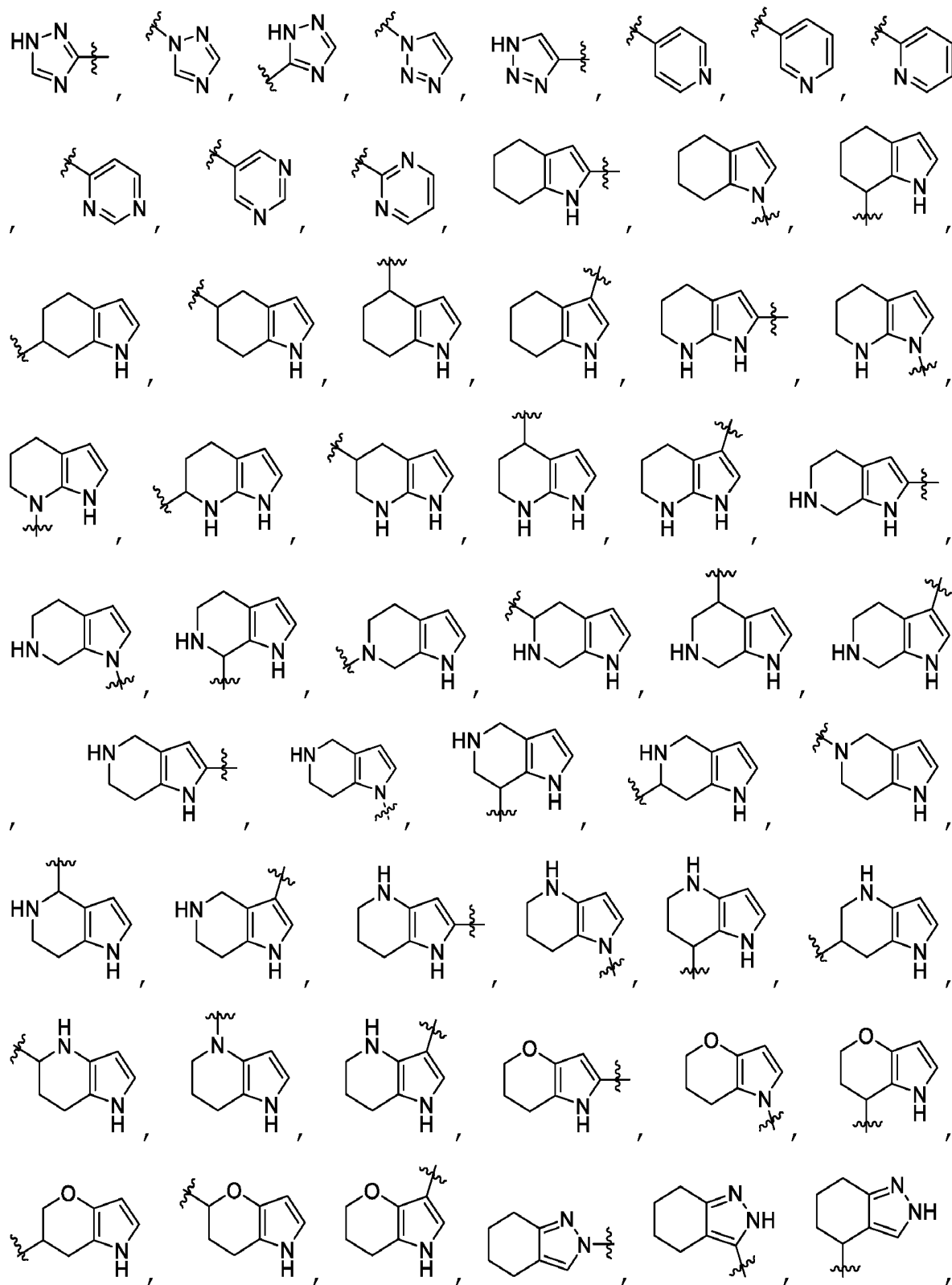
[241] Em algumas modalidades, T^2 é selecionado a

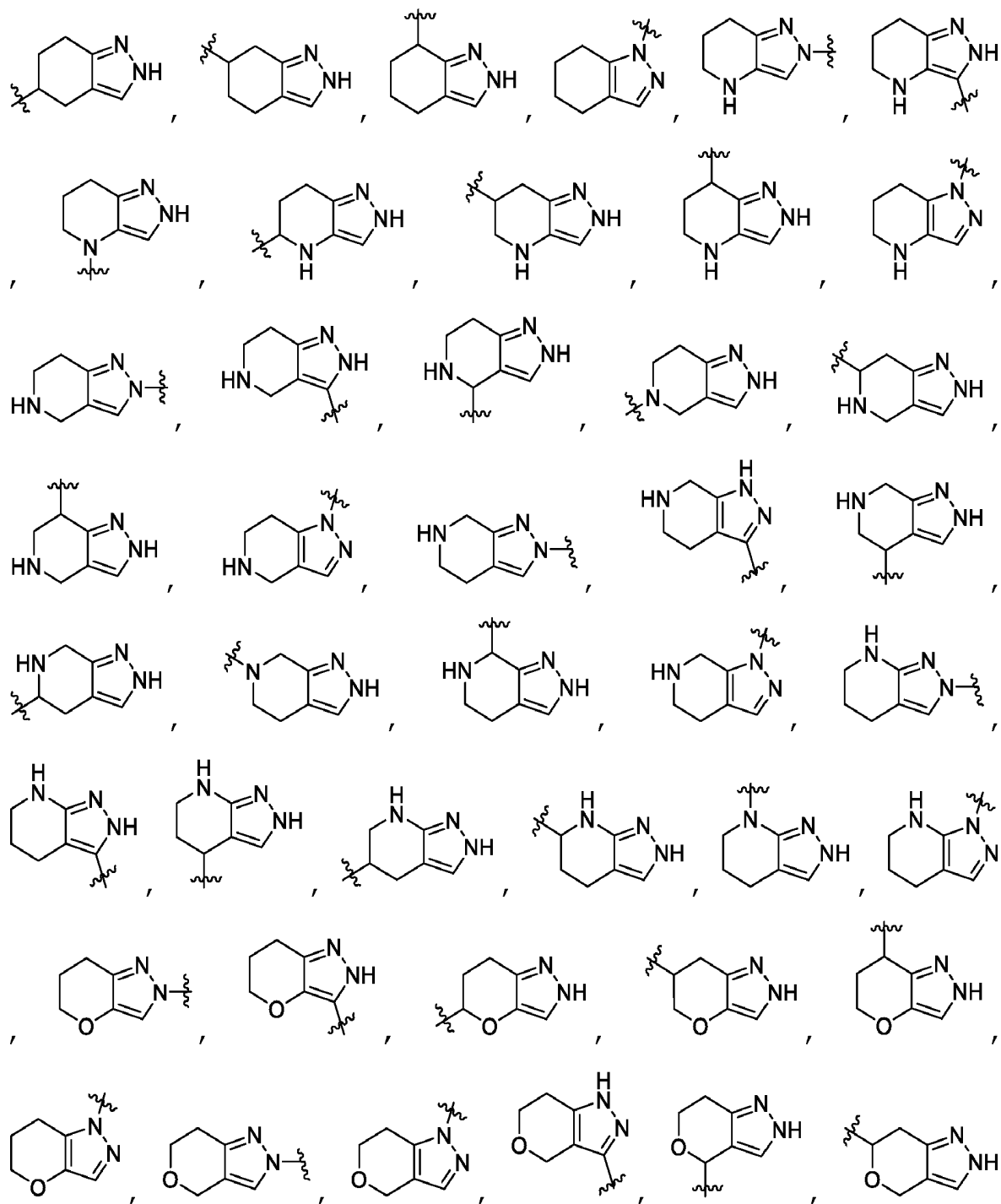


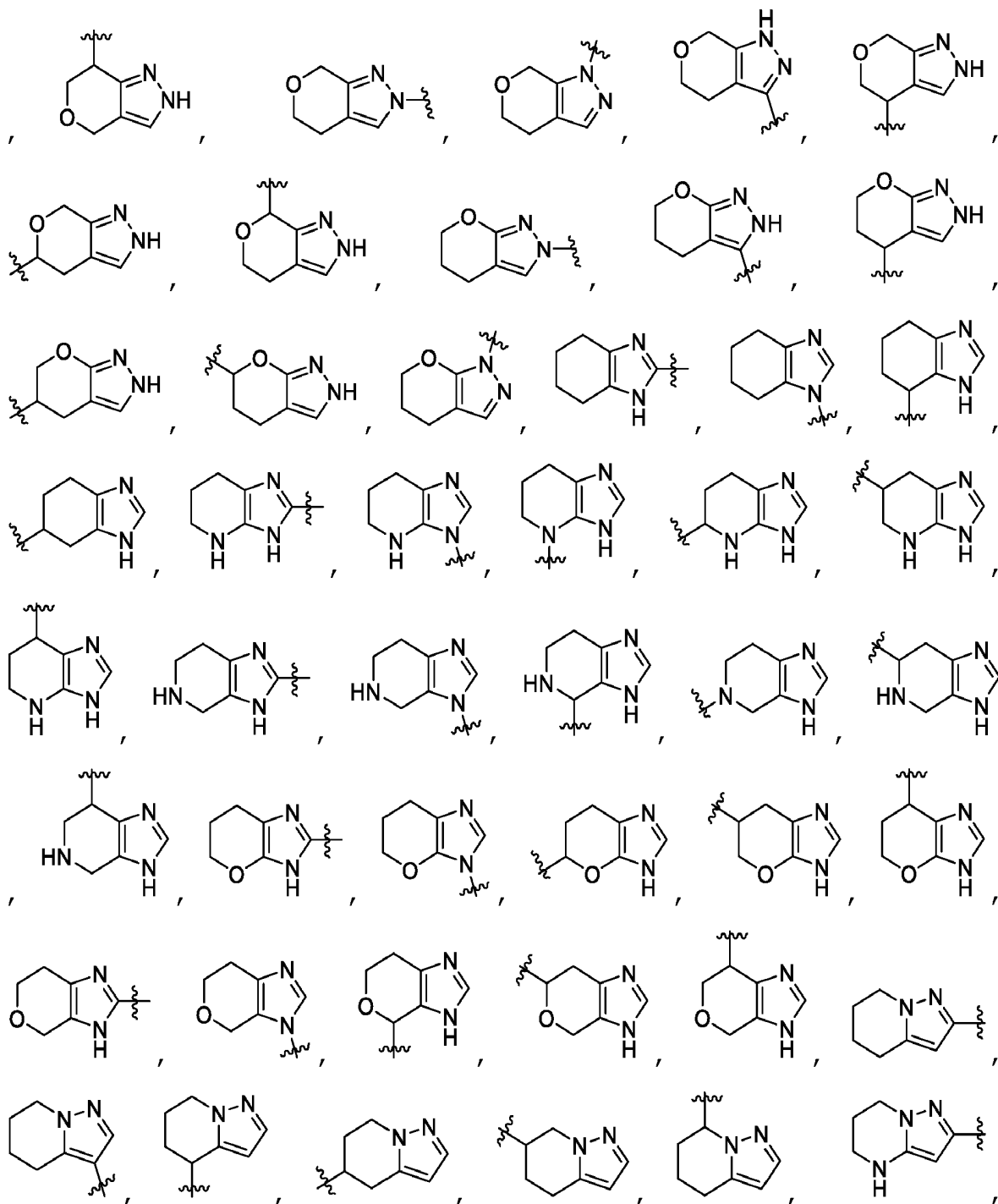
e tautômeros do mesmo, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$, em que X^8 é NH, O, ou S, cada um de X^9 , X^{10} , X^{11} , e X^{12} é independentemente CH ou N, e pelo menos um de X^9 , X^{10} , X^{11} , e X^{12} é N, e anel A é a C_5-C_8 cicloalquila, fenila, heteroarila de 6 membros, ou heterocicloalquila de 4 a 8 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S.

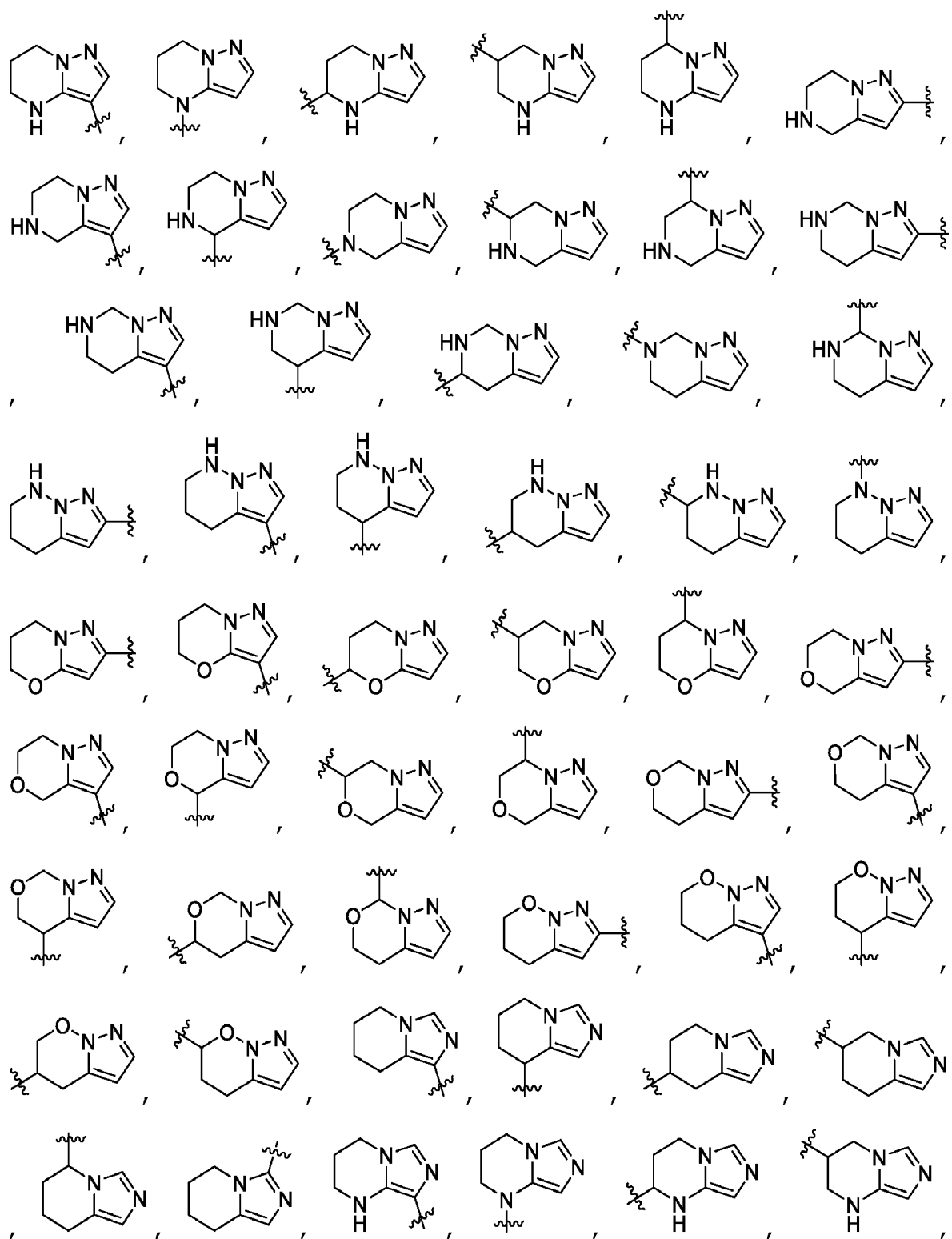
[242] Em algumas modalidades, T^2 é selecionado a

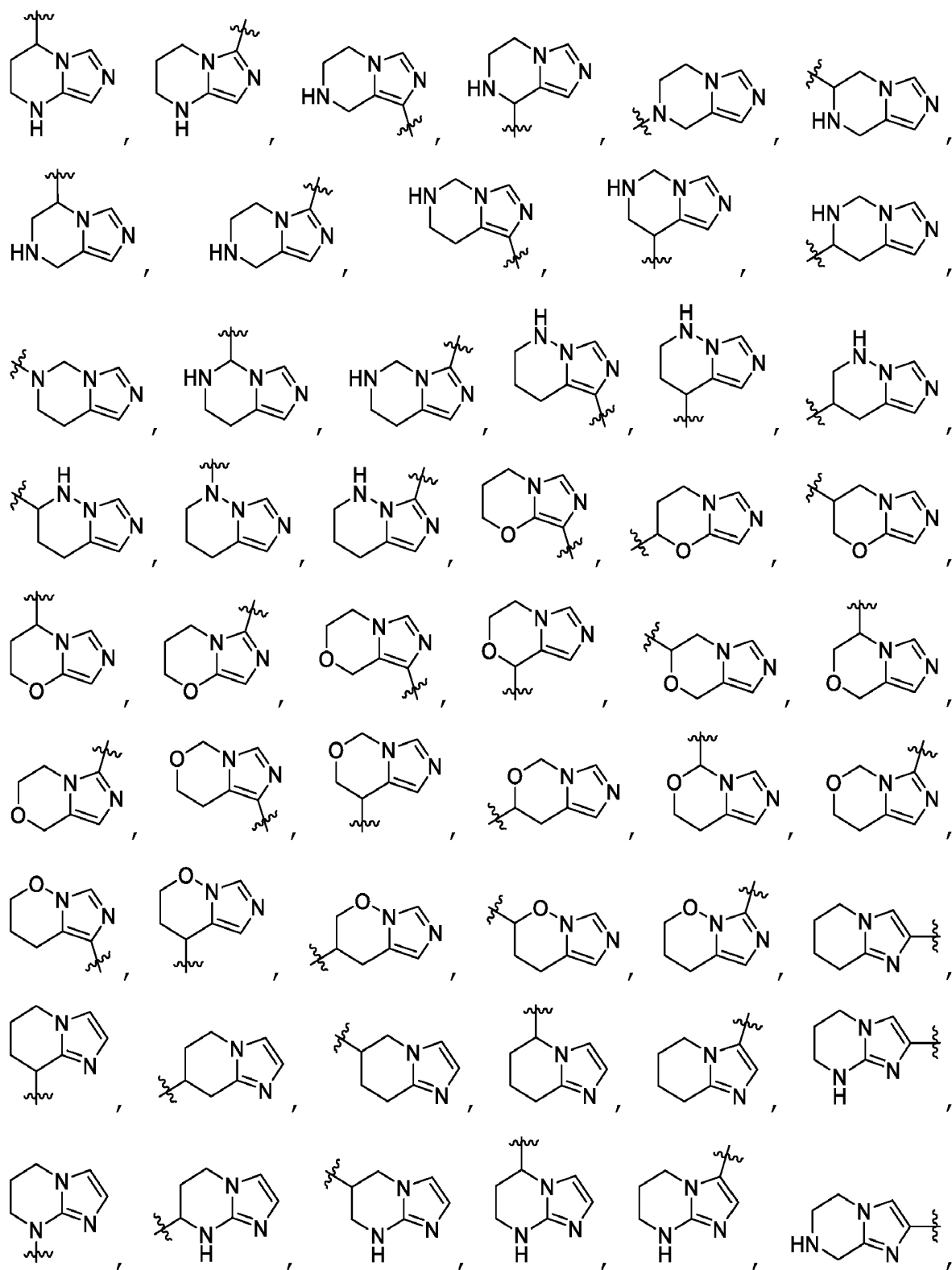


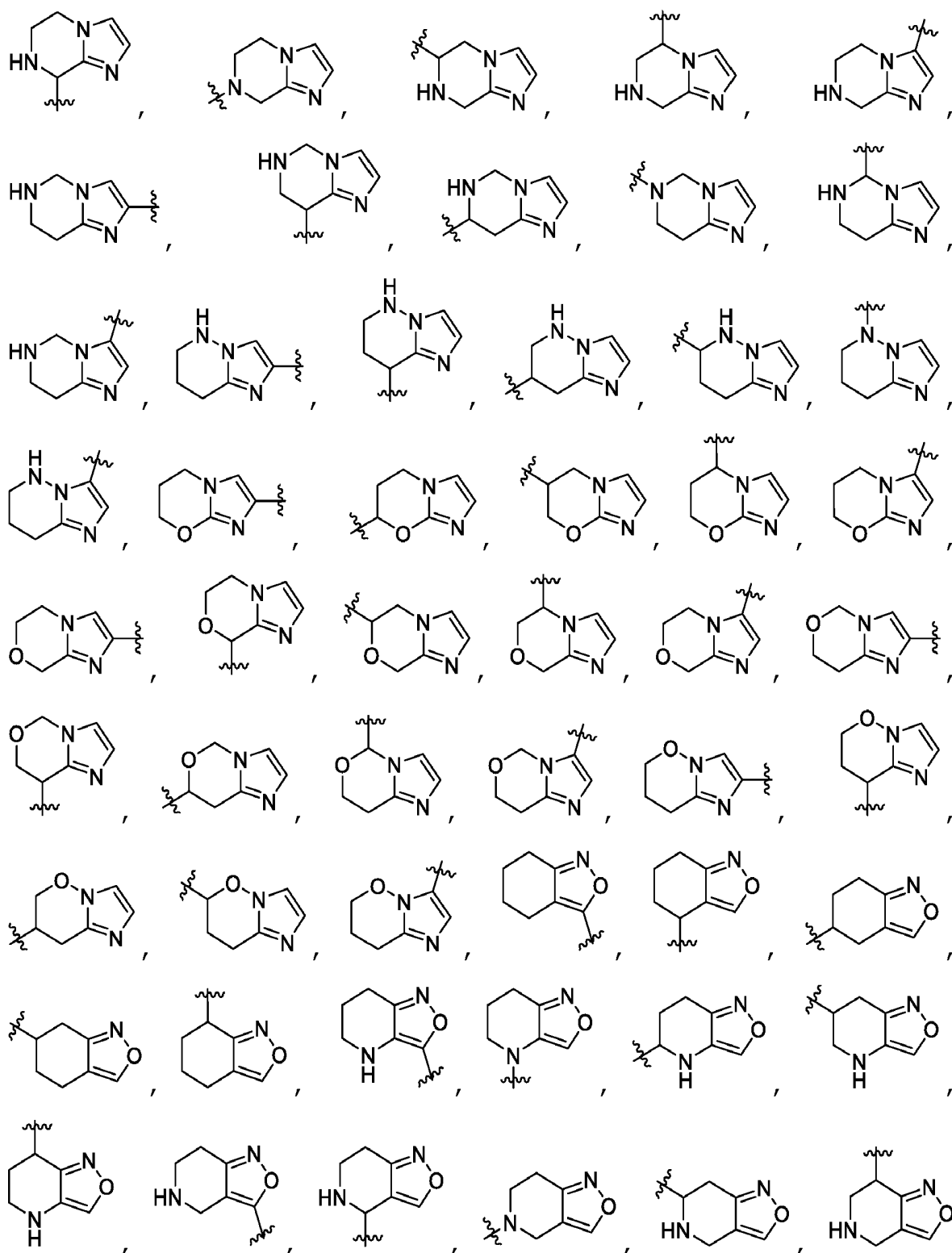


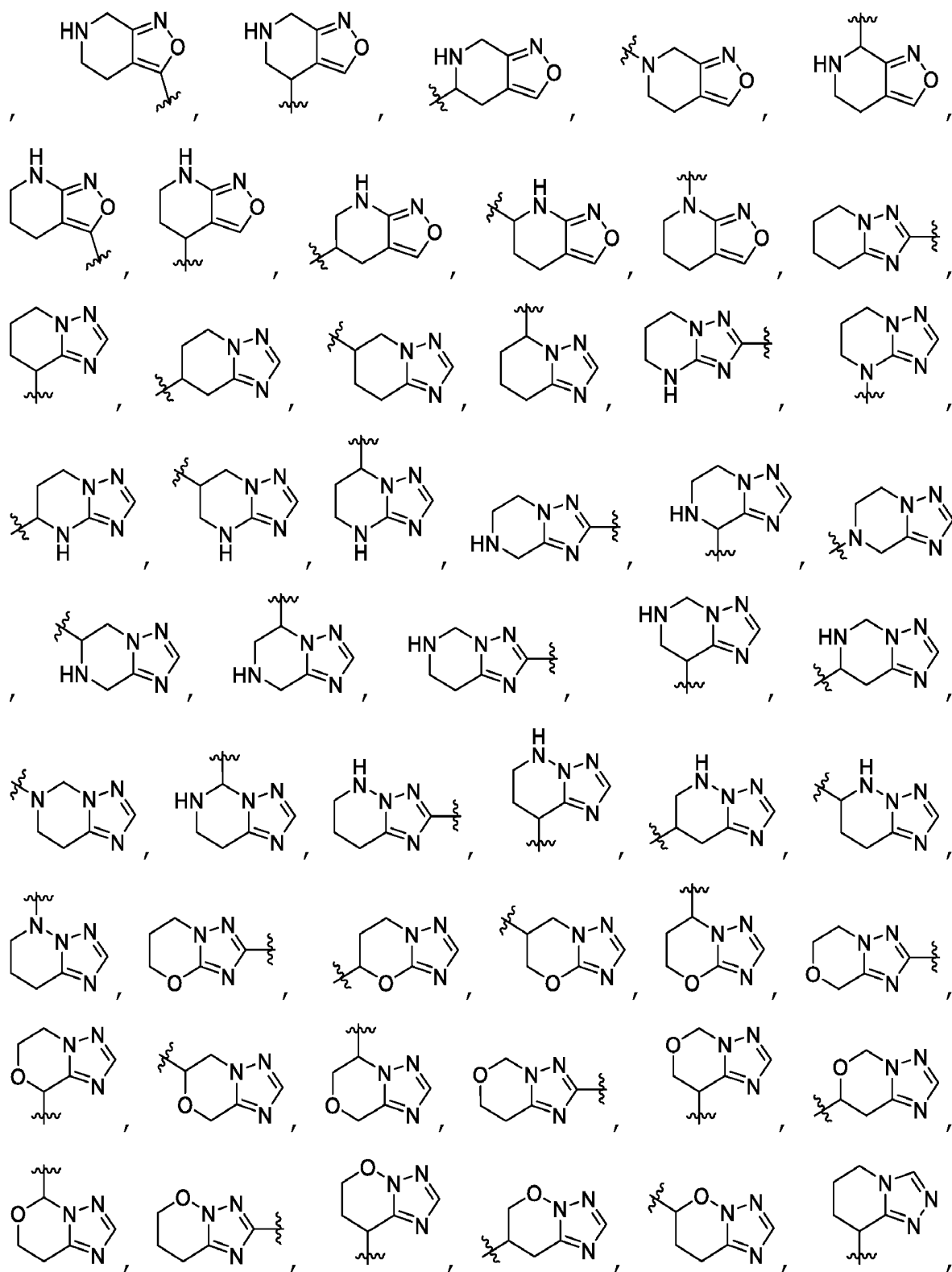


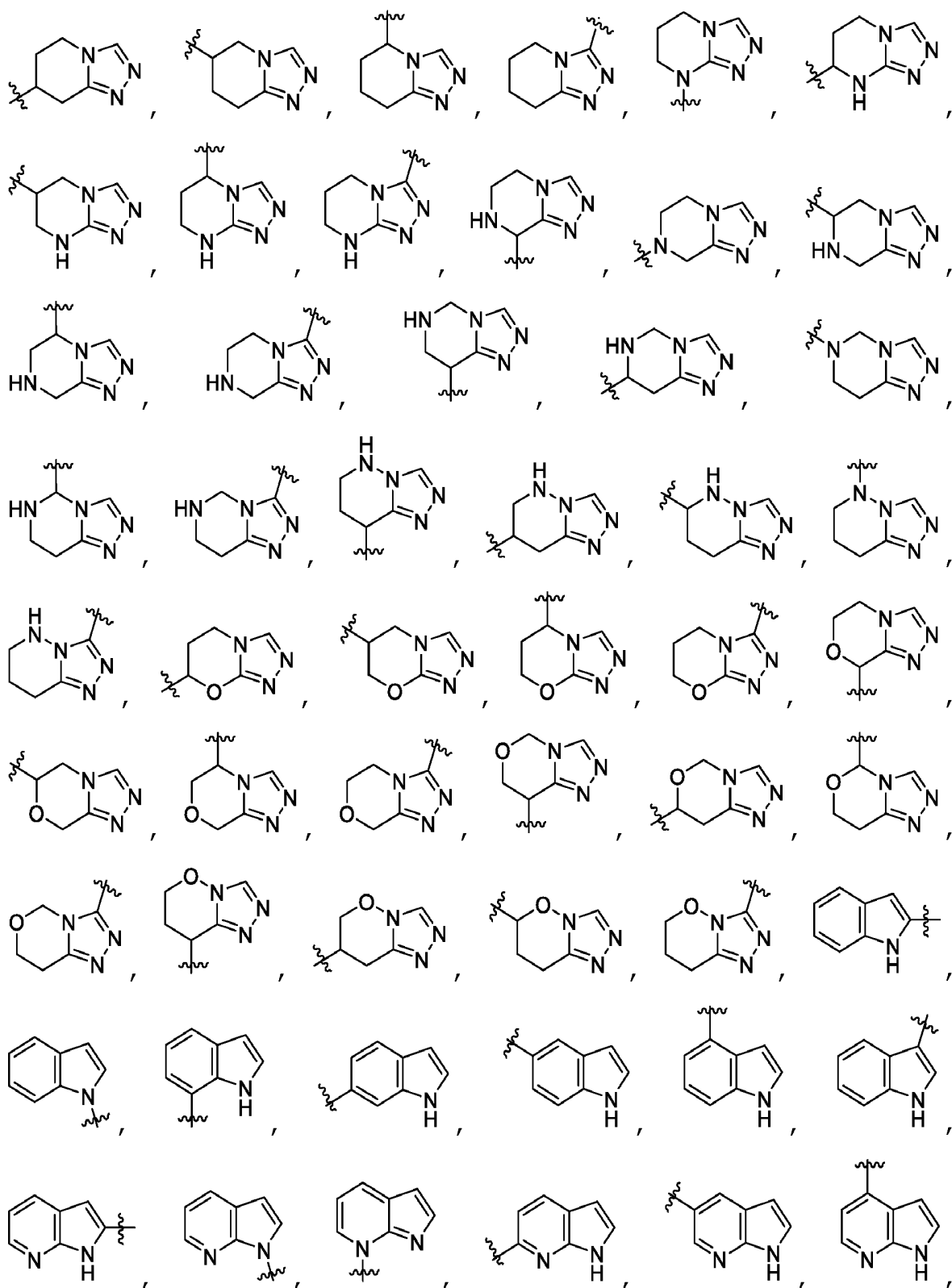


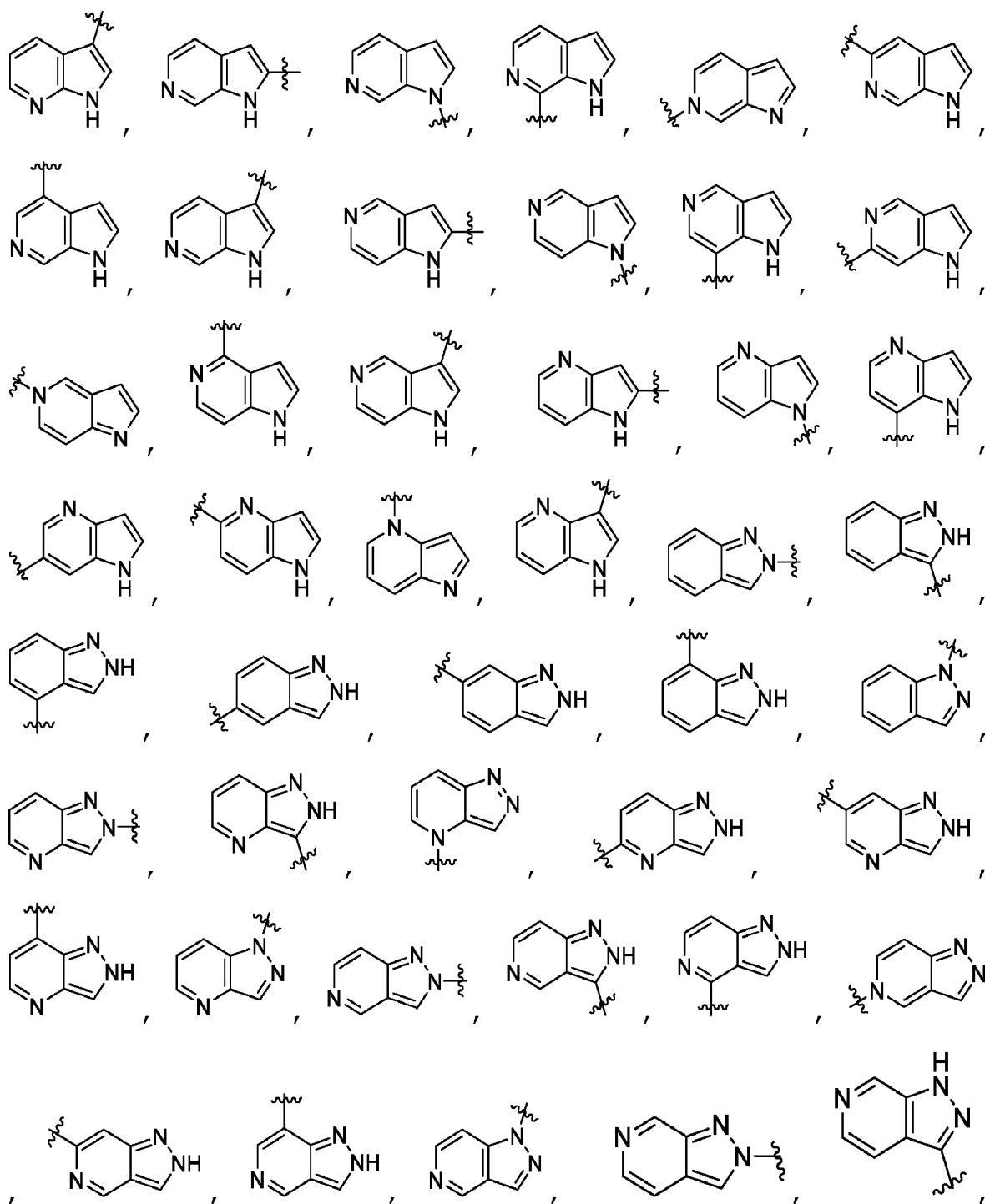


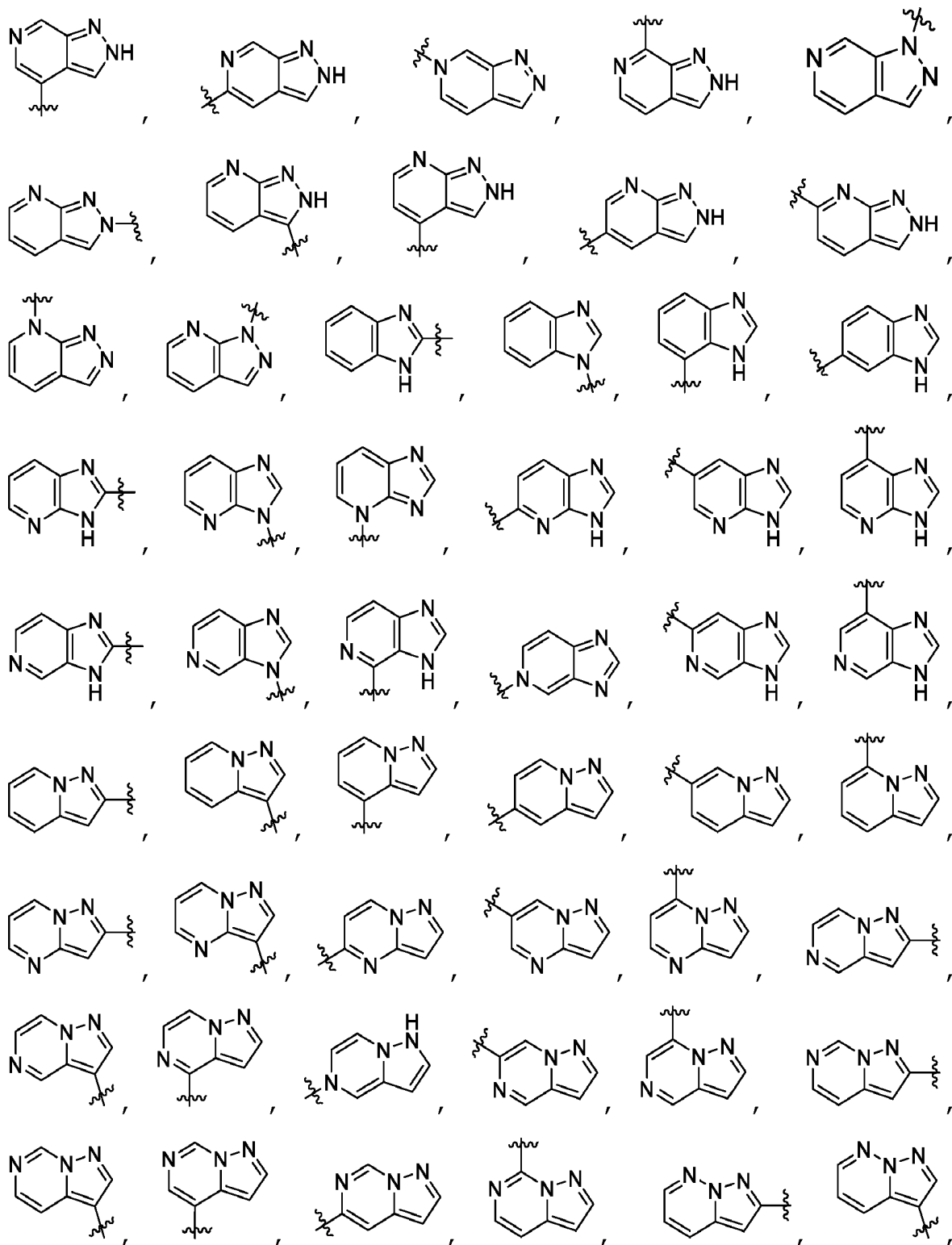


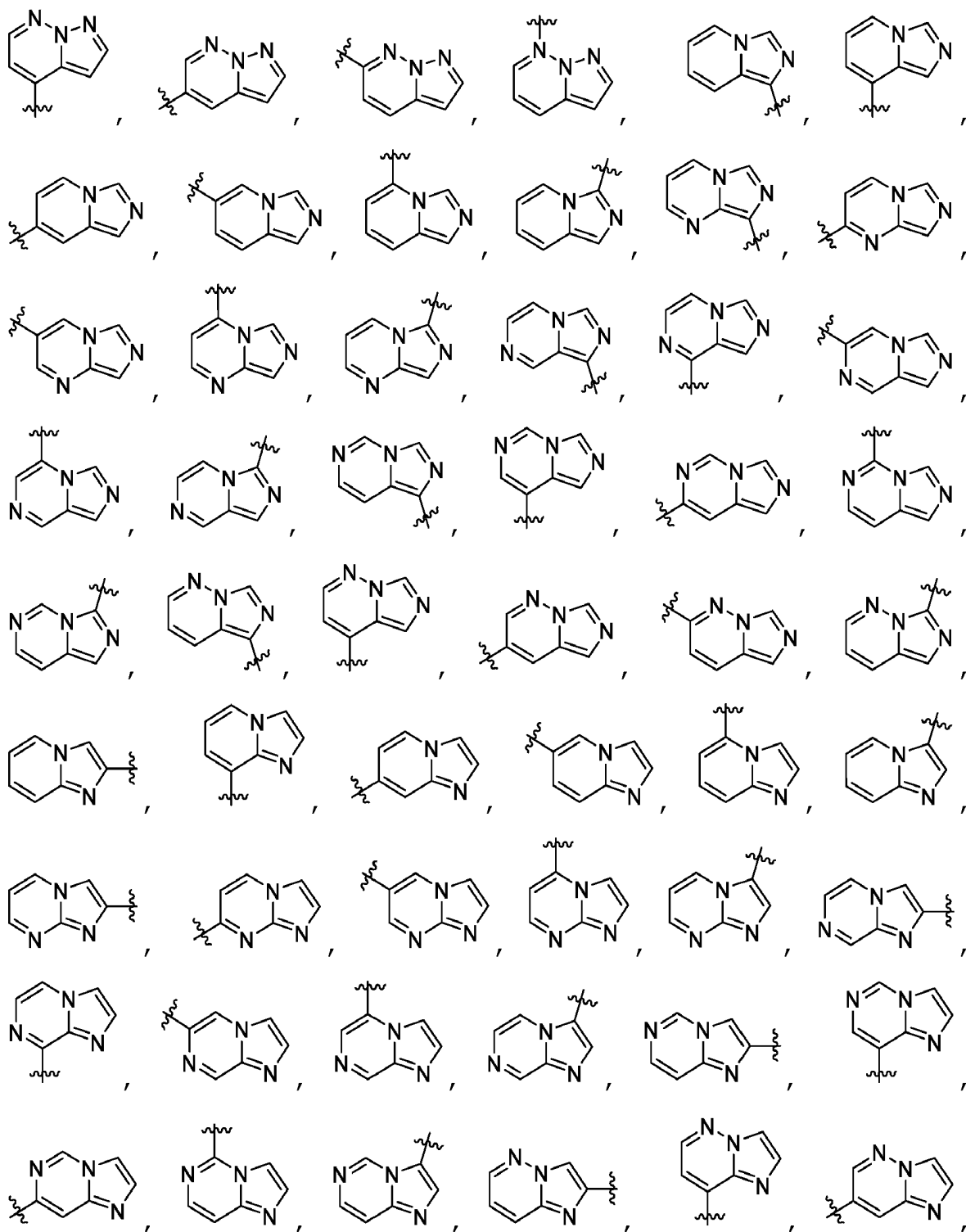


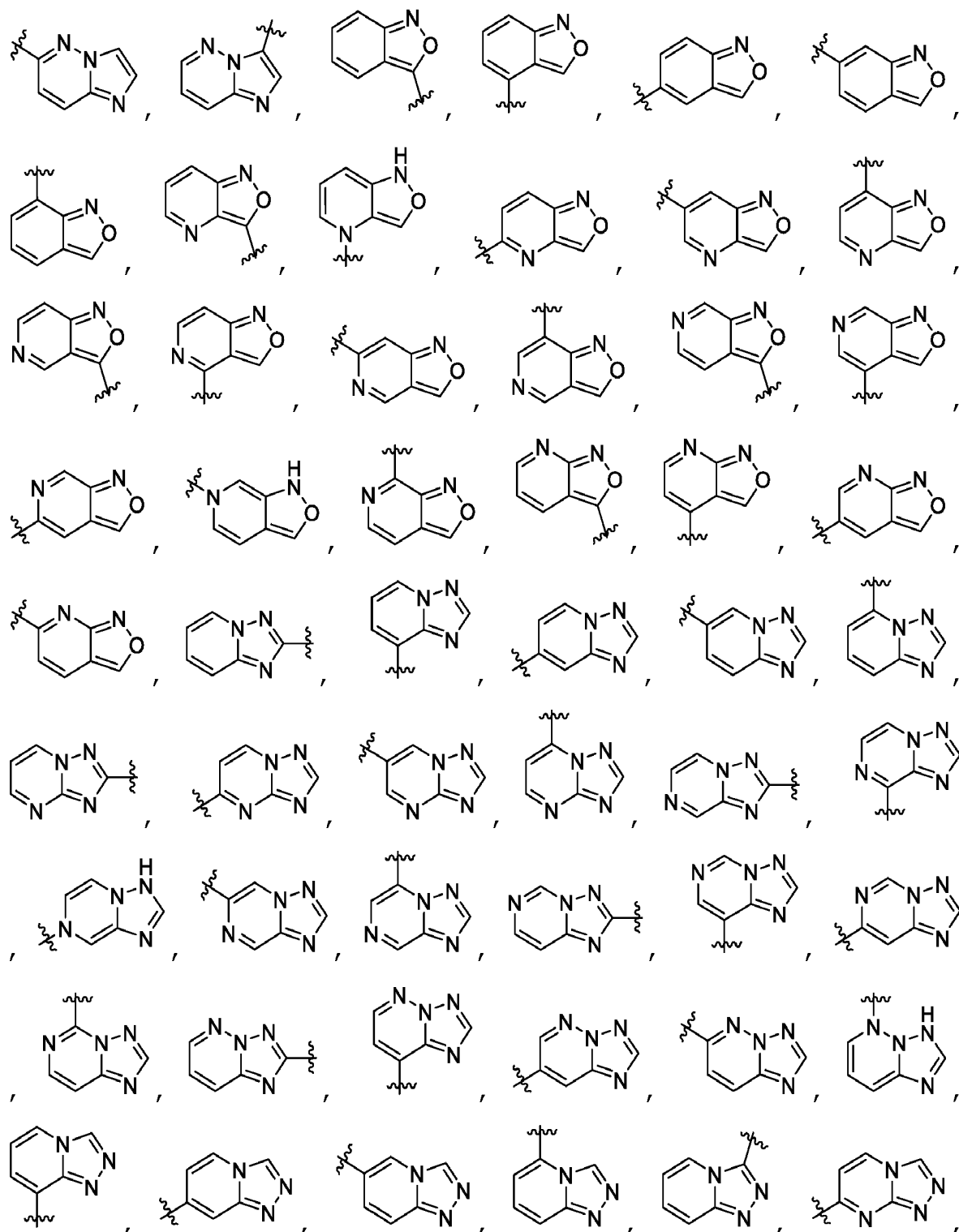


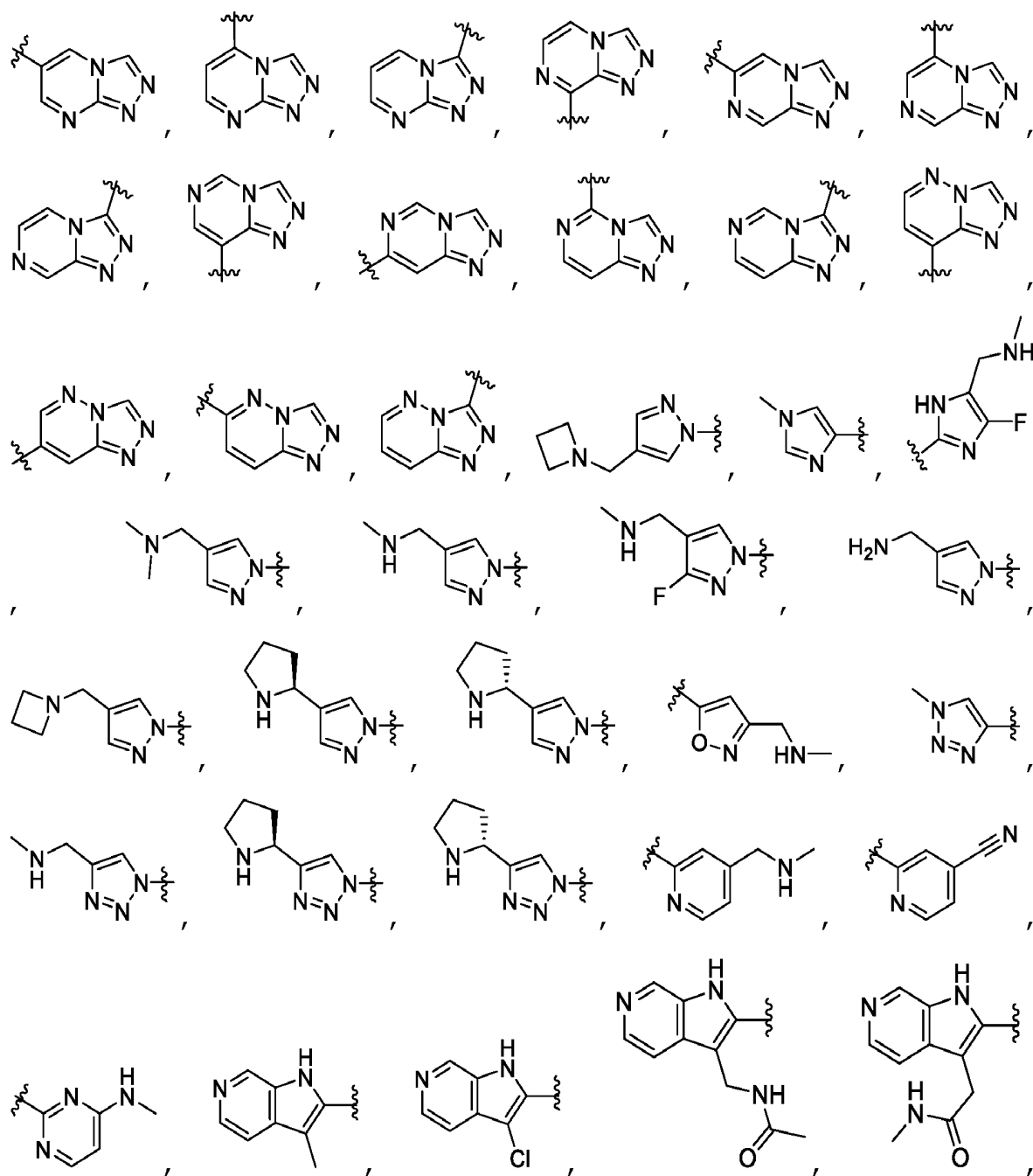


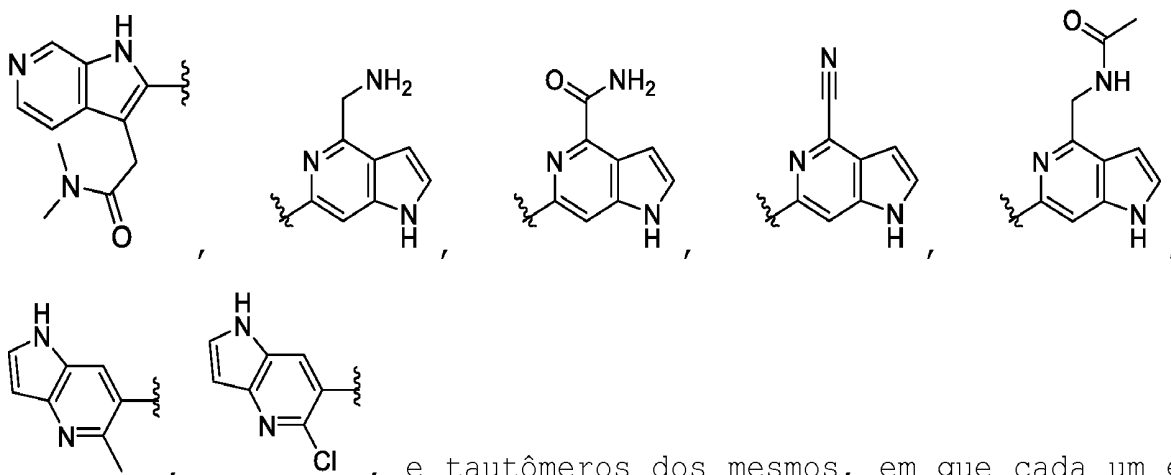






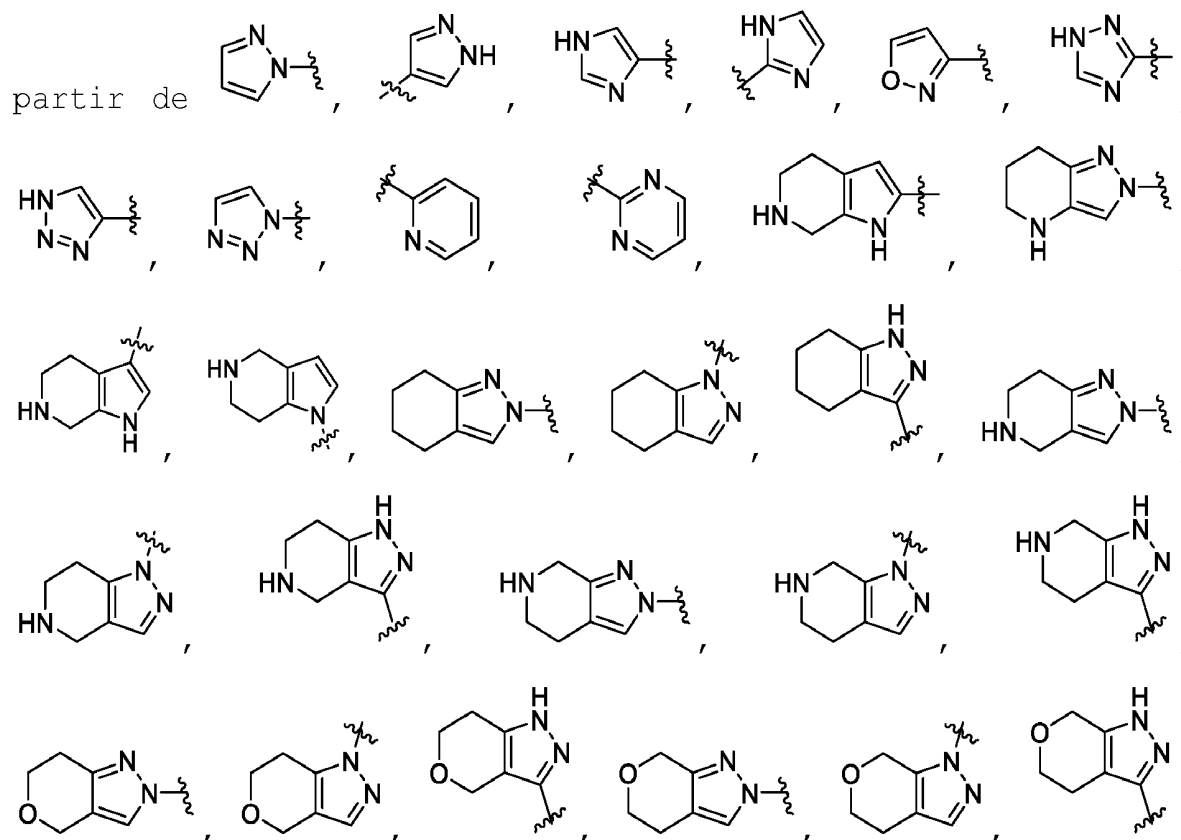


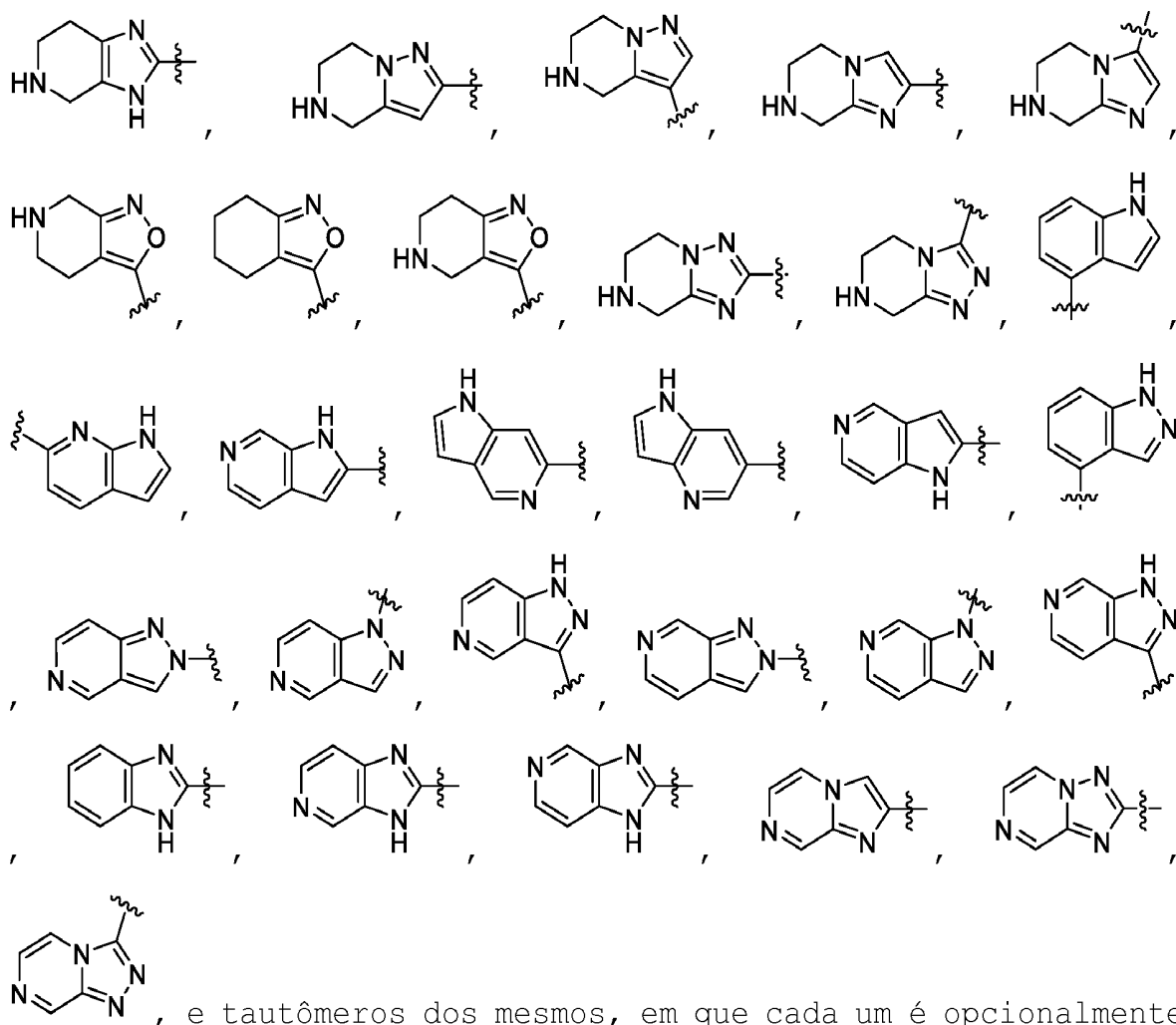




, e tautômeros dos mesmos, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[243] Em algumas modalidades, T^2 é selecionado a





, e tautômeros dos mesmos, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

[244] Em algumas modalidades, cada Q^3 é, independentemente, uma ligação ou ligante C_1-C_3 alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C_1-C_6 alcóxi.

[245] Em algumas modalidades, cada T^3 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, NR^fR^g , $C(O)NR^fR^g$, e $NR^fC(O)R^g$, em

que a C₃-C₈ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₆ alcóxi.

[246] Em algumas modalidades, -Q³-T³ é oxo.

[247] Em algumas modalidades, cada T³ é, independentemente, NR^fR^g, C(O)NR^fR^g, ou NR^fC(O)R^g. Em algumas modalidades, cada um de R^f e R^g é H. Em algumas modalidades, cada um de R^f e R^g é, independentemente, H, C₃-C₈ cicloalquila, ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por C₃-C₈ cicloalquila. Em algumas modalidades, um de R^f e R^g é H e o outro é C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por C₃-C₈ cicloalquila. Em algumas modalidades, um de R^f e R^g é H e o outro é C₃-C₈ cicloalquila. Em algumas modalidades, um de R^f e R^g é C₁-C₆ alquila e o outro é C₃-C₈ cicloalquila.

[248] Em algumas modalidades, pelo menos um de R⁸ e R⁹ é H.

[249] Em algumas modalidades, cada um de R⁸ e R⁹ é H.

[250] Em algumas modalidades, R⁸ é H.

[251] Em algumas modalidades, R⁹ é -Q⁴-T⁴, em que Q⁴ é uma ligação ou ligante C₁-C₆ alquilenos opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxila, e T⁴ é H, halo, OR^h, NR^hRⁱ, NR^hC(O)Rⁱ, C(O)NR^hRⁱ, C(O)R^h, C(O)OR^h, ou R^{s2}, em que R^{s2} é C₃-C₈ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 7 membros, e R^{s2} é opcionalmente substituído por um ou mais -Q⁵-T⁵.

[252] Em algumas modalidades, cada Q⁵ é, independentemente, uma ligação ou ligante C₁-C₃ alquilenos.

[253] Em algumas modalidades, cada T^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1 - C_6 alquila, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, NR^jR^k , $C(O)NR^jR^k$, e $NR^jC(O)R^k$.

[254] Em algumas modalidades, R^9 é C_1 - C_3 alquila.

[255] Para um composto de qualquer uma das fórmulas (I0) a (IV0), (I) a (III), (I0a) a (I0l), (I0a') a (I0i'), (Ia) a (Il), (Ia') a (Ii'), (II0a) a (II0b), (III0a) a (III0b), e (IV0a) a (IV0b), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , anel B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , e R^m podem ser, cada um, quando aplicável, selecionados a partir de qualquer um dos grupos descritos no presente documento, e qualquer grupo descrito no presente documento para qualquer um de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , anel B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , e R^m podem ser combinados, quando aplicável, com qualquer grupo descrito no presente documento para um ou mais do restante de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , anel B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , e R^m .

[256] Em algumas modalidades, o composto é selecionado a partir daqueles na Tabela 1, tautômeros dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos e tautômeros.

[257] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento (por exemplo, um composto de qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas

(I) a (III)) inibem uma quinase com um valor de IC_{50} de inibição de enzima de cerca de 100 nM ou mais, 1 μ M ou mais, 10 μ M ou mais, 100 μ M ou mais, ou 1.000 μ M ou mais.

[258] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento (por exemplo, um composto de qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas (I) a (III)) inibem uma quinase com um valor de IC_{50} de inibição de enzima de cerca de 1 mM ou mais.

[259] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento (por exemplo, um composto de qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas (I) a (III)) inibem uma quinase com um valor de IC_{50} de inibição de enzima de 1 μ M ou mais, 2 μ M ou mais, 5 μ M ou mais, ou 10 μ M ou mais, em que a quinase é um ou mais dos seguintes: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK, e Src.

[260] A presente revelação fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer uma das Fórmulas descritas no presente documento ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[261] A presente revelação fornece um método para prevenir ou tratar um distúrbio sanguíneo por meio da inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2, em que o método compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto revelado no presente documento, por exemplo, qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas (I) a (III).

[262] A presente revelação fornece um método para prevenir ou tratar um câncer (por exemplo, por meio da inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2), em que o método compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto revelado no presente documento, por exemplo, qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmulas (I) a (III).

[263] Em algumas modalidades, o distúrbio sanguíneo é anemia falciforme ou β -talassemia.

[264] Em algumas modalidades, o distúrbio sanguíneo é um câncer hematológico.

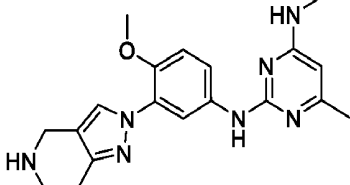
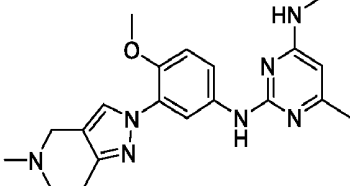
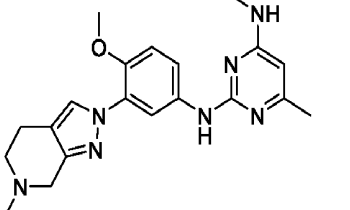
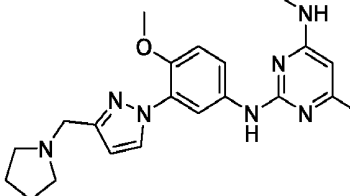
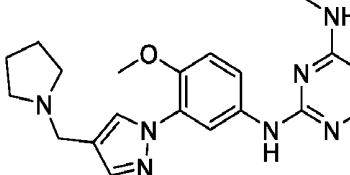
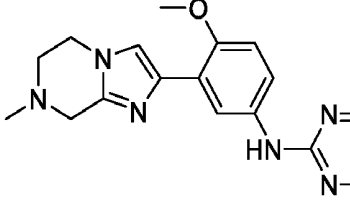
[265] Em algumas modalidades, o câncer é linfoma, leucemia, melanoma, câncer de mama, câncer de ovário, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, câncer de pulmão, câncer de cérebro, ou câncer hematológico.

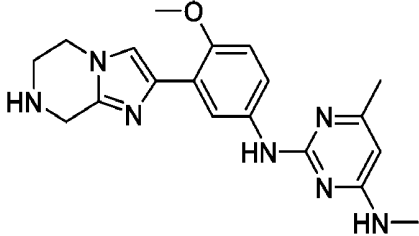
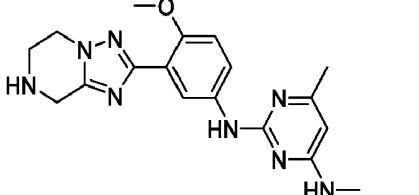
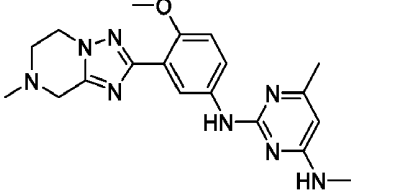
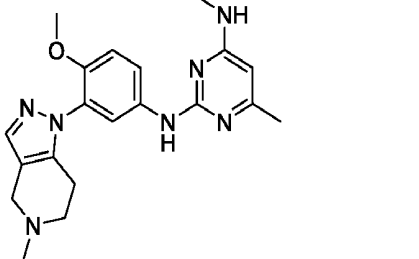
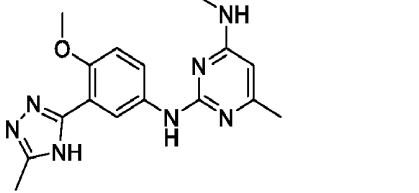
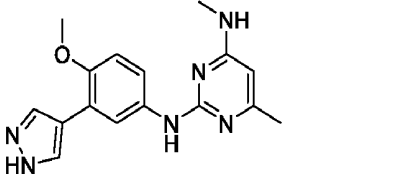
[266] Em algumas modalidades, o câncer hematológico é leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia linfocítica crônica (CLL).

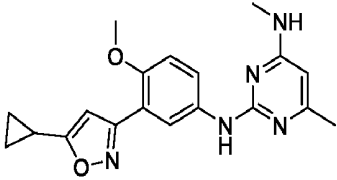
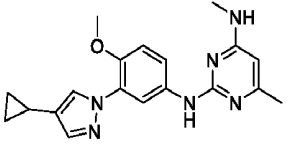
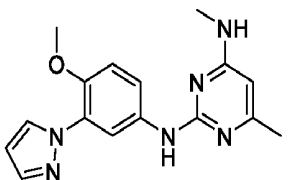
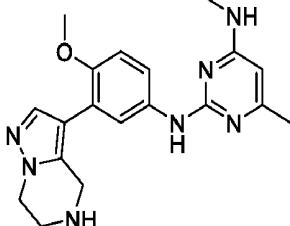
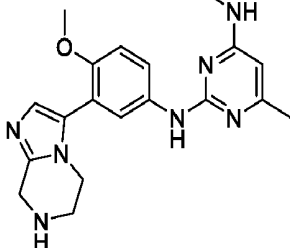
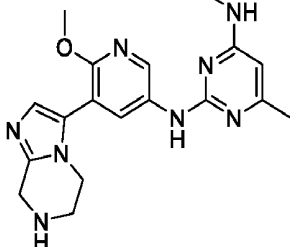
[267] Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos revelados no presente documento (por exemplo, um composto de qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) e Fórmula (I) a (III)) são inibidores seletivos de EHMT2.

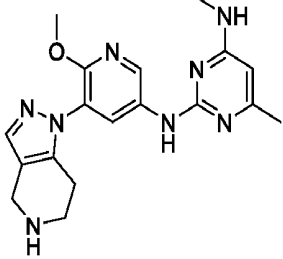
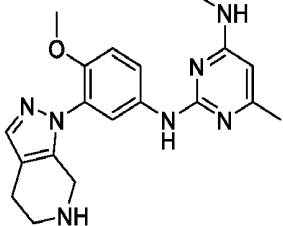
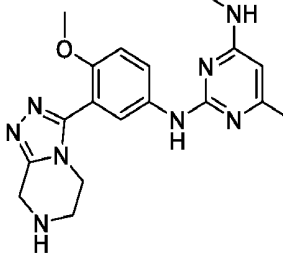
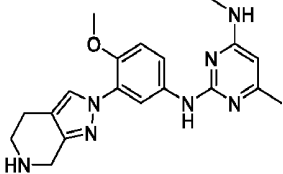
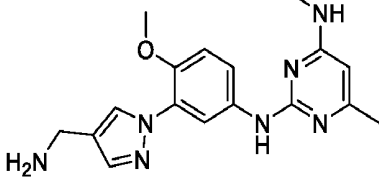
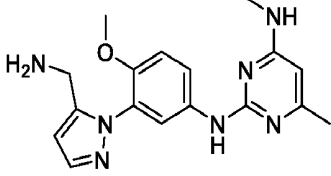
[268] Os compostos representativos da presente revelação incluem compostos listados na Tabela 1 ou tautômeros e sais dos mesmos.

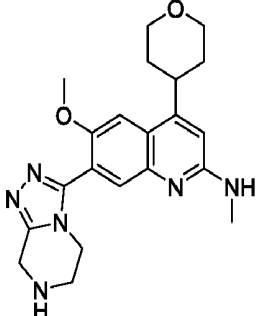
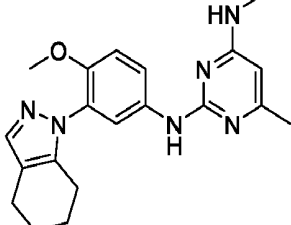
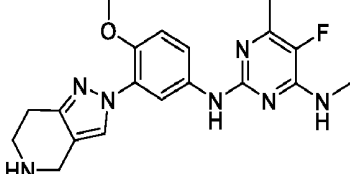
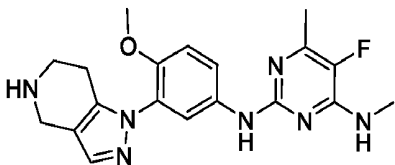
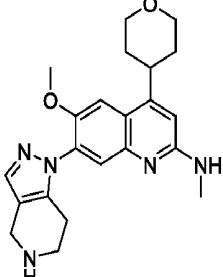
Tabela 1

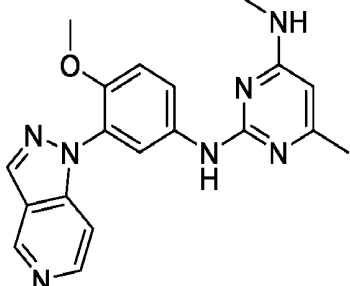
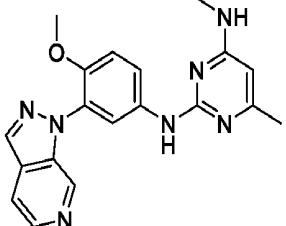
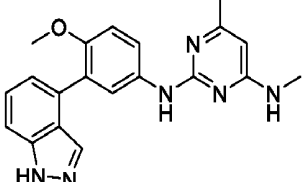
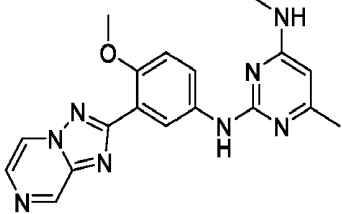
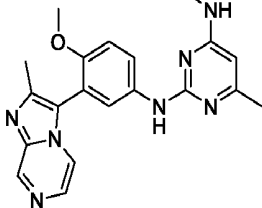
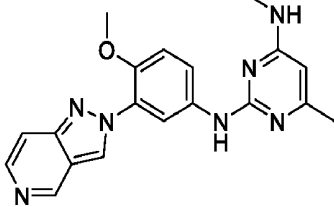
Nº de Composto	Estrutura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

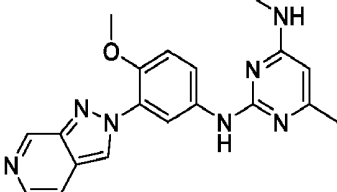
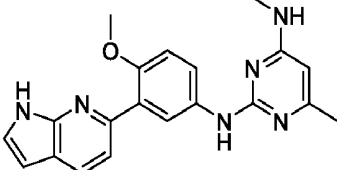
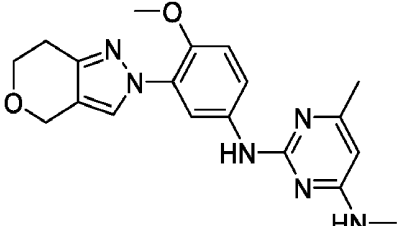
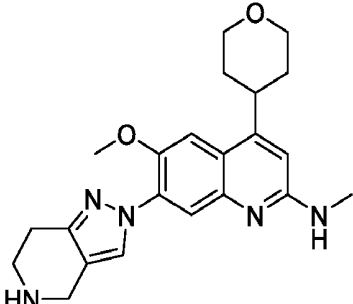
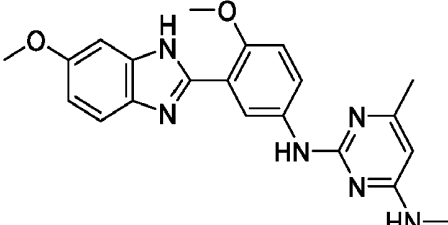
N° de Composto	Estrutura
7	
8	
9	
10	
11	
12	

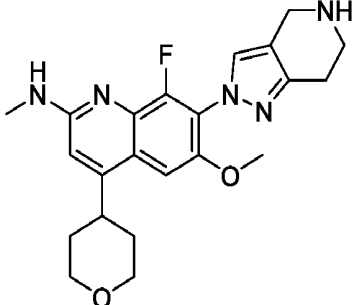
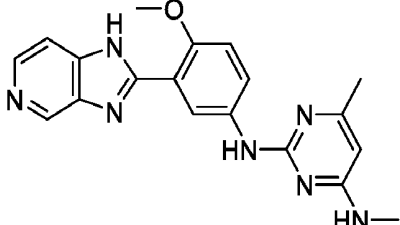
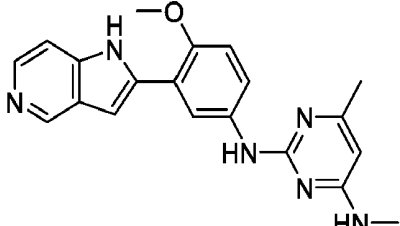
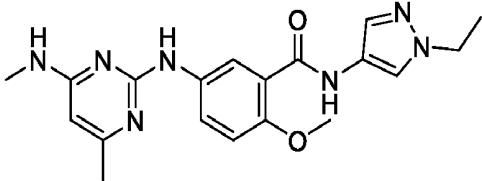
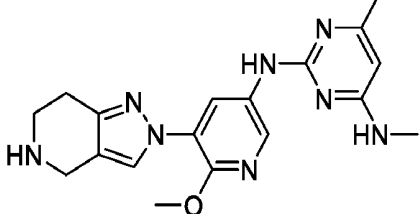
Nº de Composto	Estrutura
13	
14	
15	
16	
17	
18	

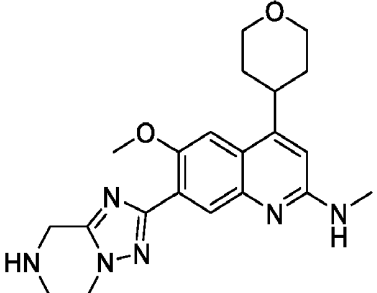
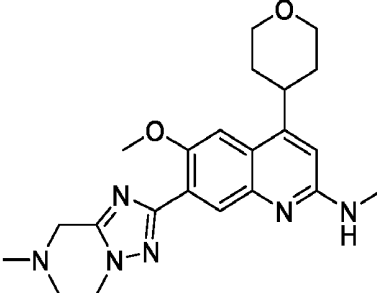
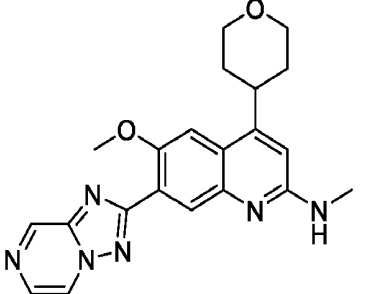
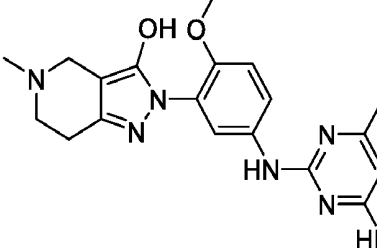
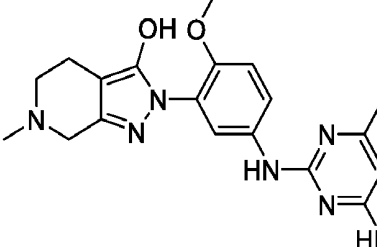
Nº de Composto	Estrutura
19	
20	
21	
22	
23	
24	

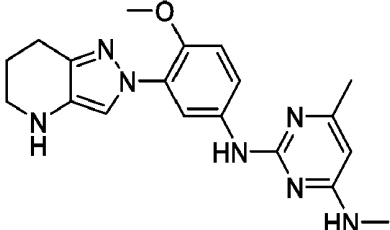
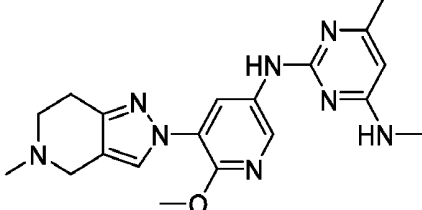
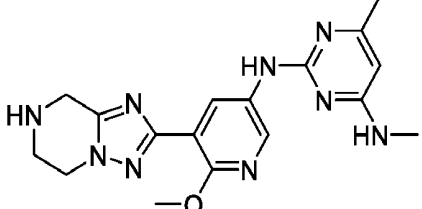
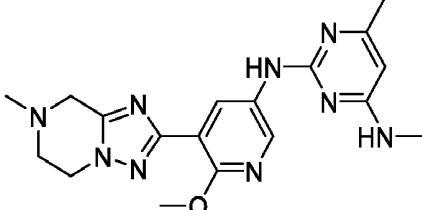
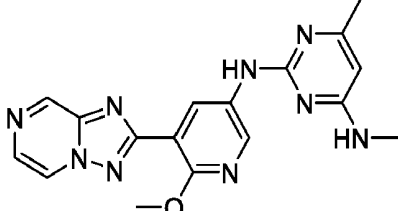
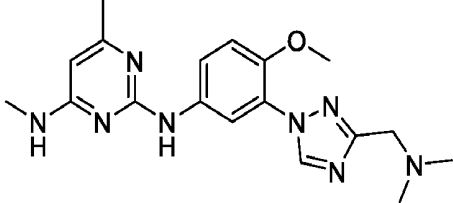
N° de Composto	Estrutura
25	
26	
27	
28	
29	

Nº de Composto	Estrutura
35	
36	
37	
38	
39	
40	

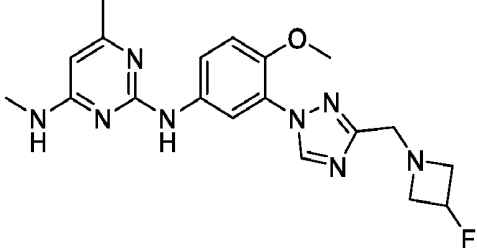
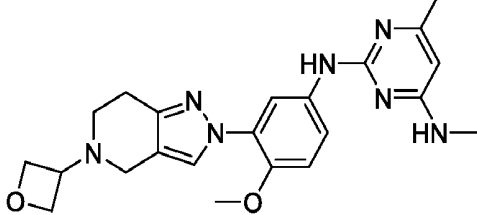
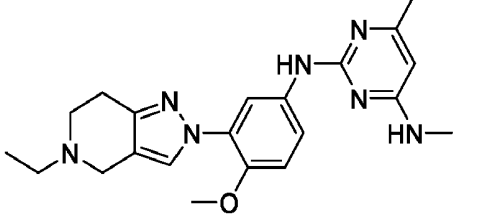
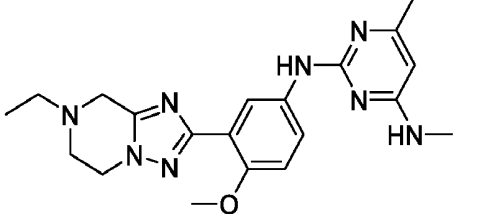
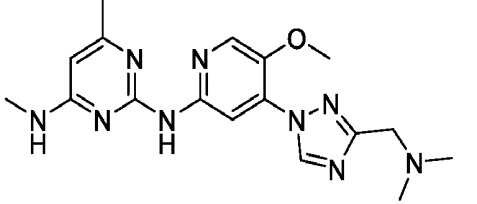
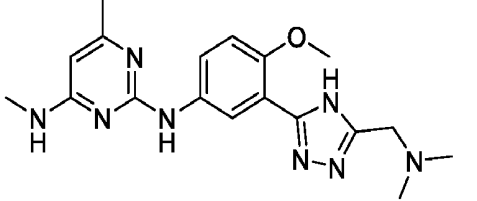
N° de Composto	Estrutura
41	
42	
43	
44	
45	

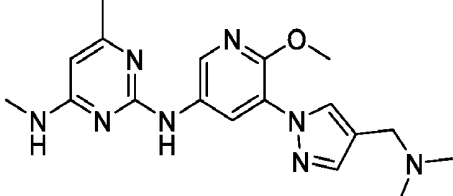
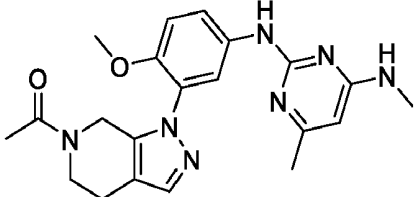
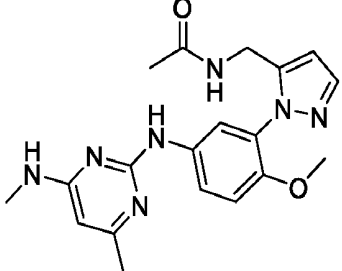
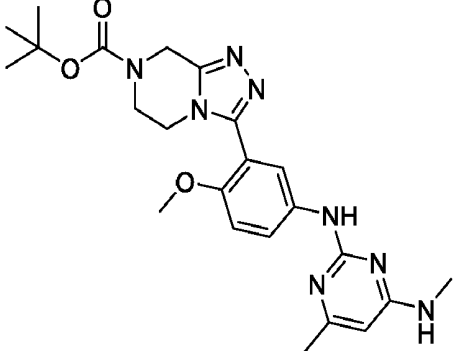
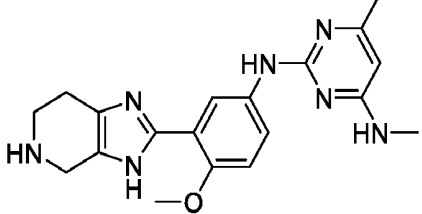
Nº de Composto	Estrutura
46	
47	
48	
49	
50	

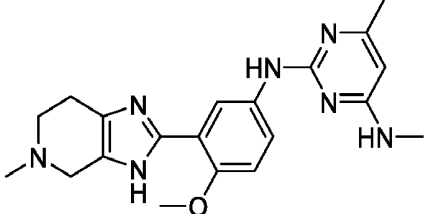
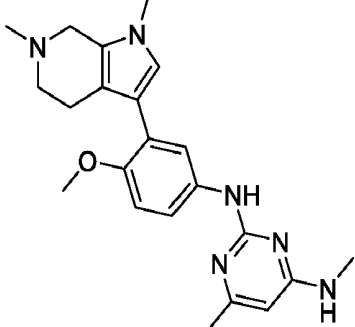
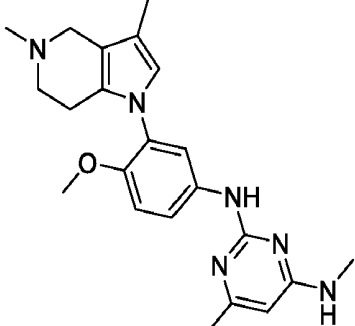
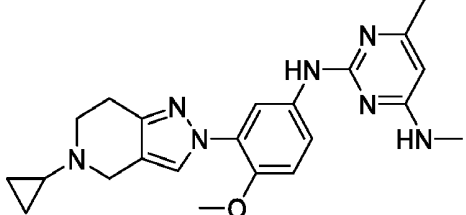
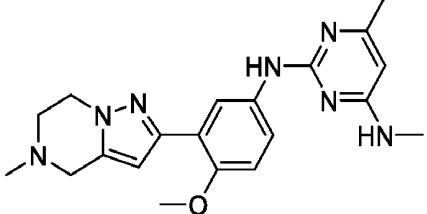
N° de Composto	Estrutura
51	
52	
53	
54	
55	

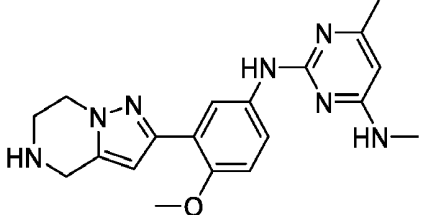
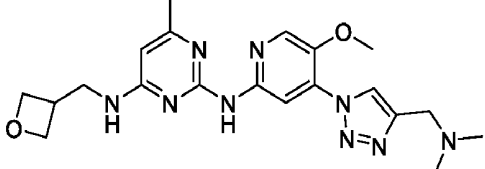
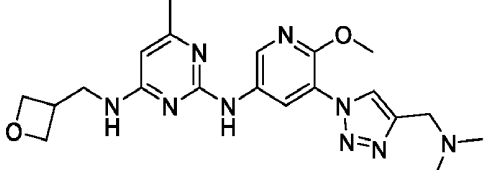
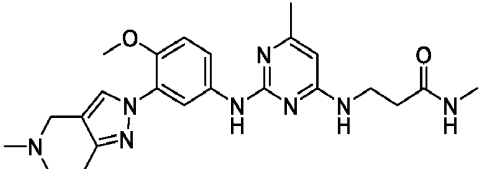
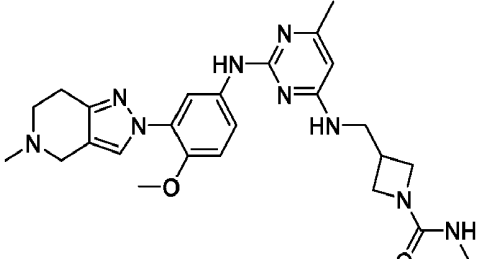
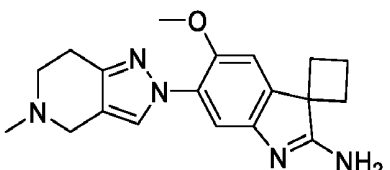
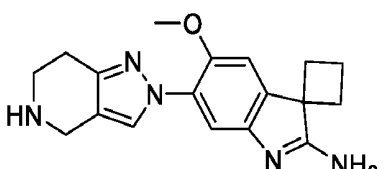
Nº de Composto	Estrutura
56	
57	
58	
59	
60	
61	

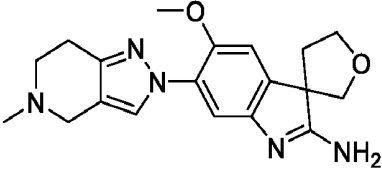
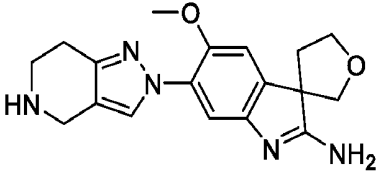
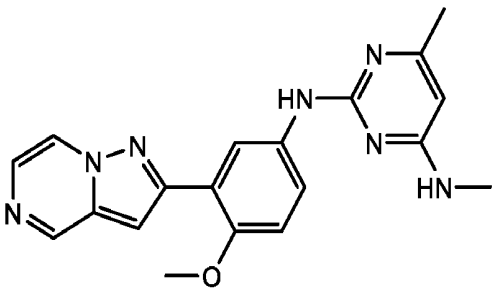
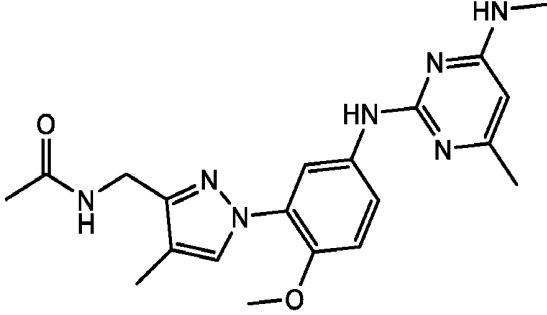
Nº de Composto	Estrutura
62	
63	
64	
65	
66	
67	

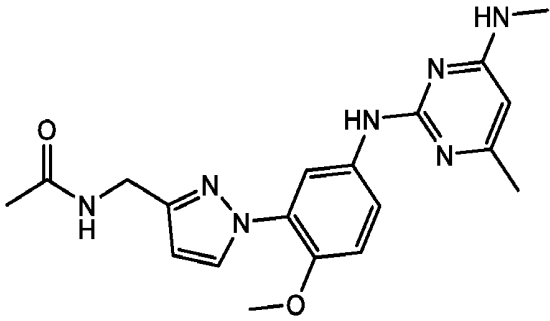
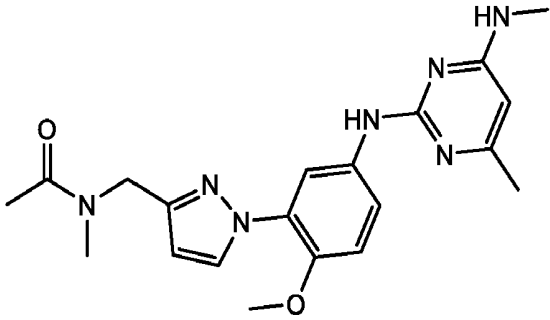
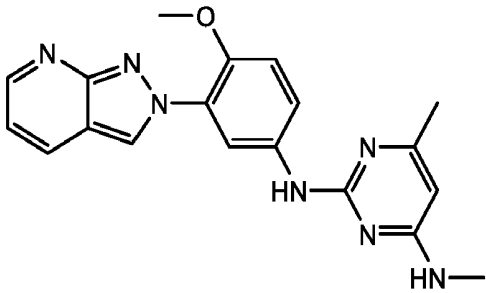
Nº de Composto	Estrutura
68	
69	
70	
71	
72	
73	

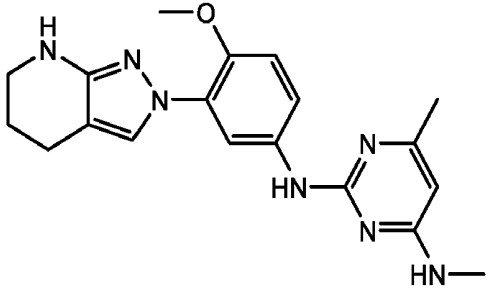
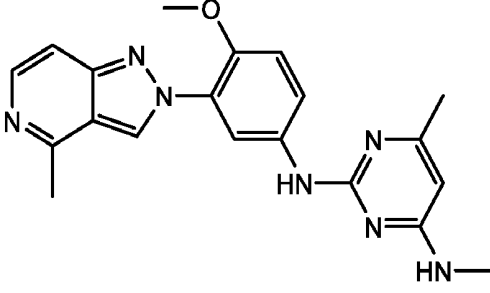
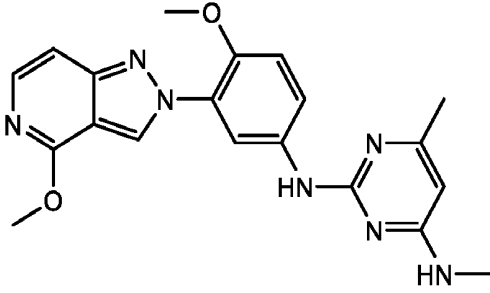
Nº de Composto	Estrutura
74	
75	
76	
77	
78	

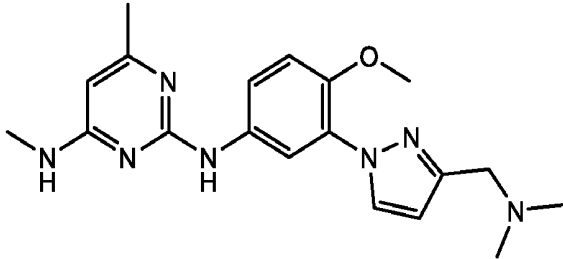
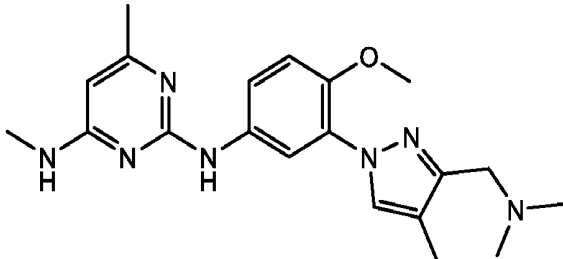
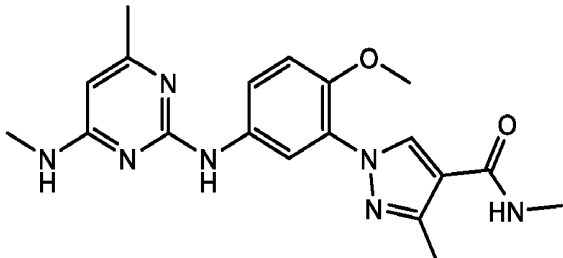
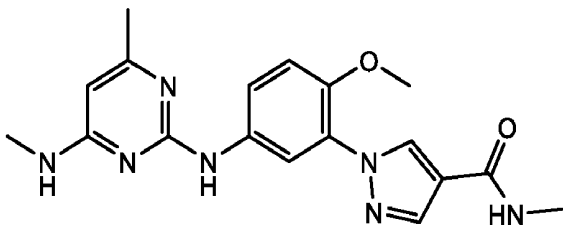
Nº de Composto	Estrutura
79	
80	
81	
82	
83	

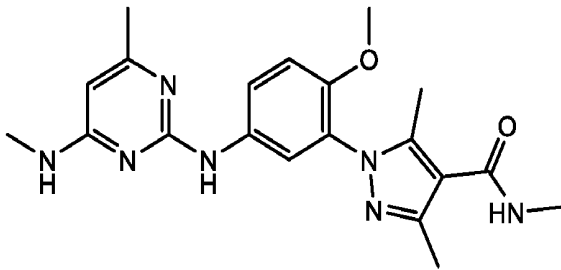
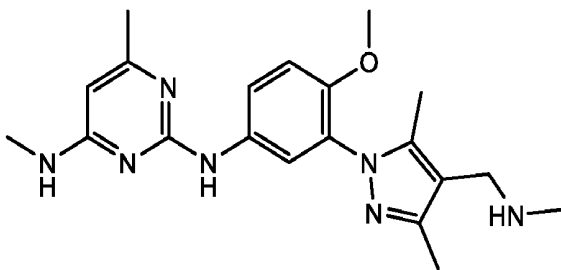
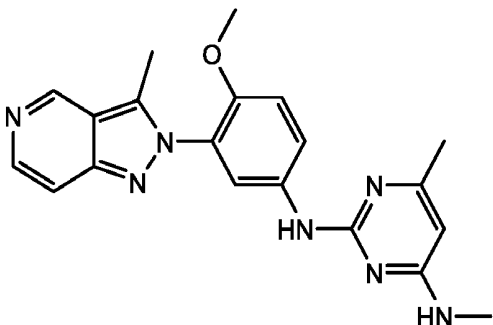
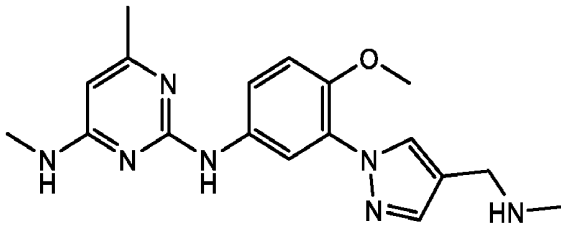
N° de Composto	Estrutura
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

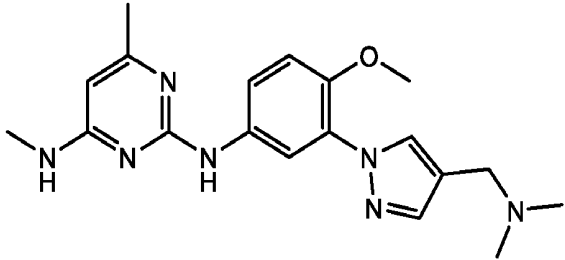
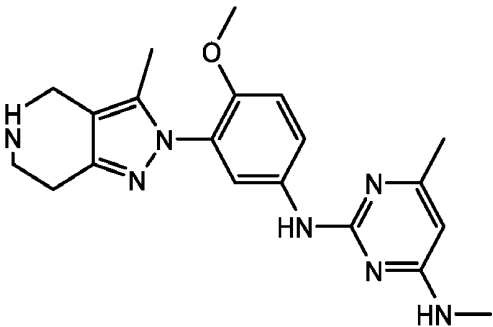
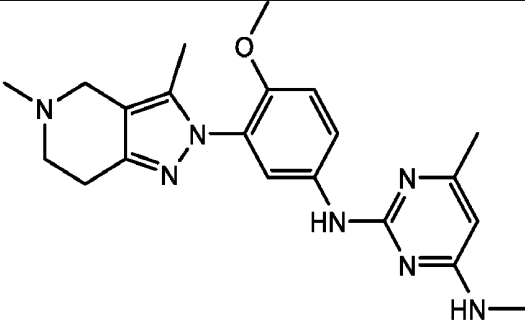
Nº de Composto	Estrutura
91	
92	
93	
94	

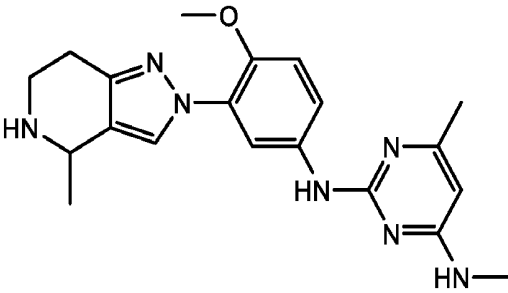
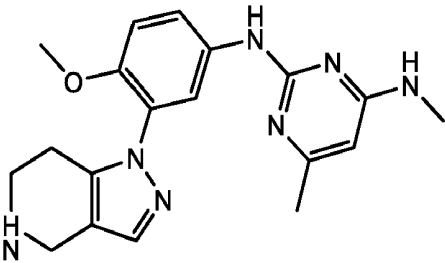
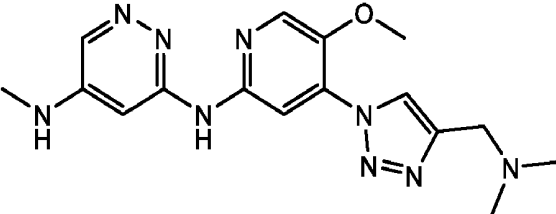
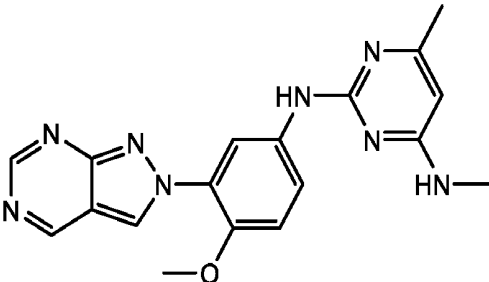
N° de Composto	Estrutura
95	 <chem>CC(=O)NCC1=CNC2=CC=C(C=C2N1C3=CC=C(C=C3)OC)NC4=NC=CC(=C4)N</chem>
96	 <chem>CC(=O)N(C)CC1=CNC2=CC=C(C=C2N1C3=CC=C(C=C3)OC)NC4=NC=CC(=C4)N</chem>
97	 <chem>COc1ccc(Nc2nc(C)cnc2C3=CC=CC=C3N4C=CC5=C(C=C4)N=CN=C5)cc1n6cnc7ccccc76</chem>

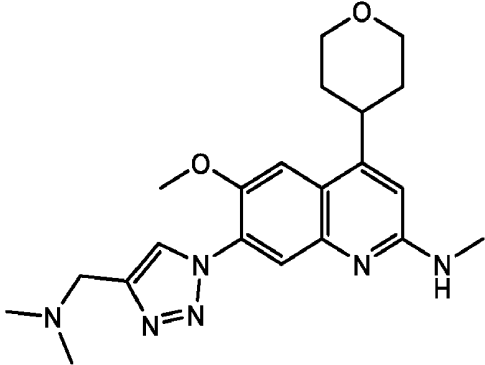
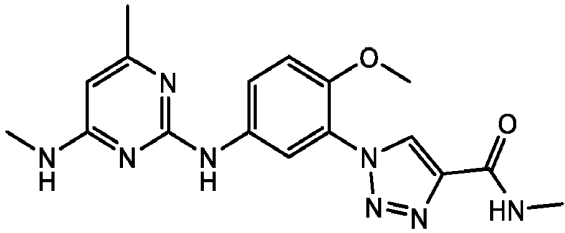
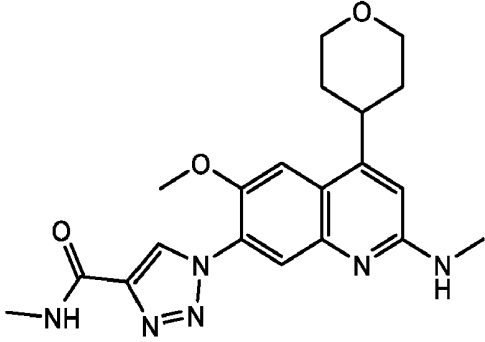
N° de Composto	Estrutura
98	
99	
100	

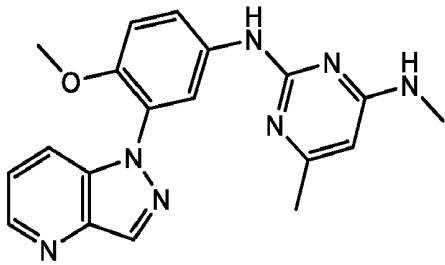
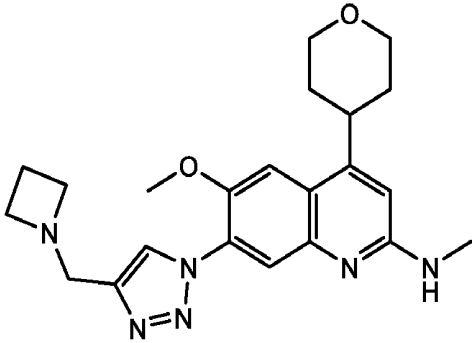
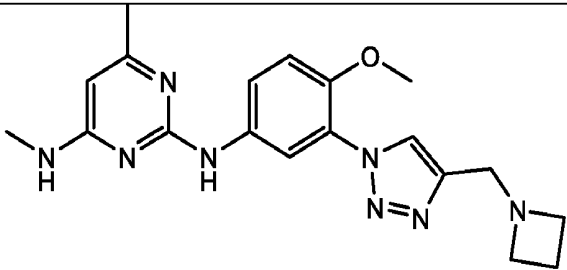
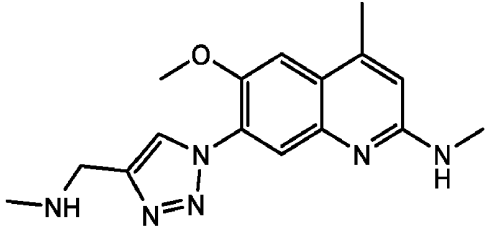
Nº de Composto	Estrutura
101	
102	
103	
104	

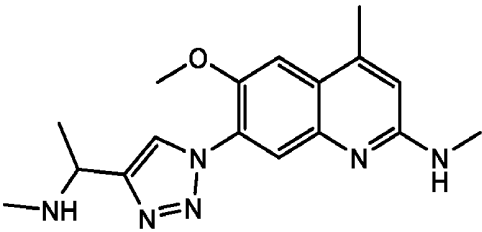
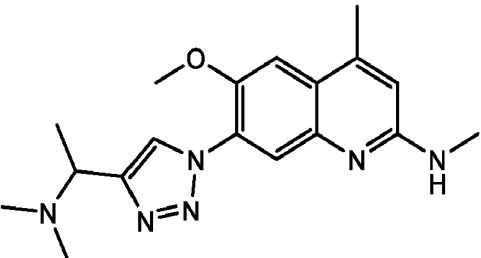
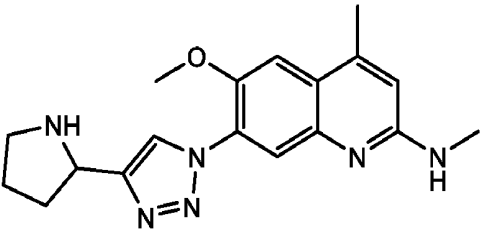
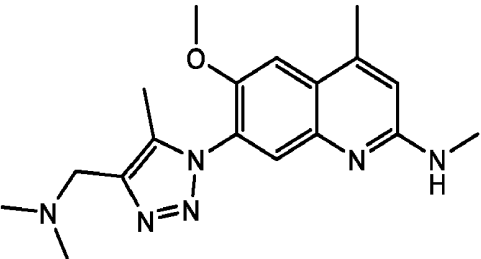
Nº de Composto	Estrutura
105	
106	
107	
108	

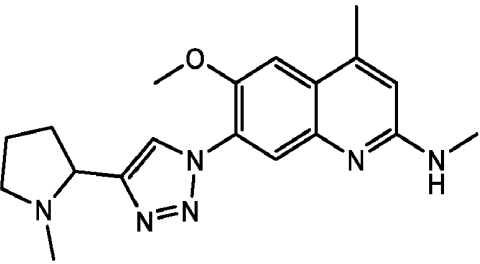
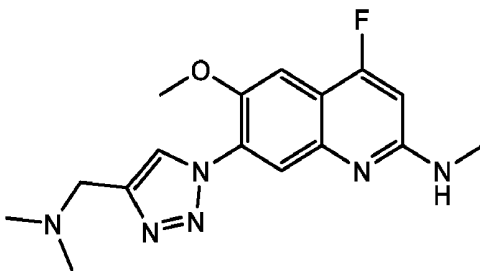
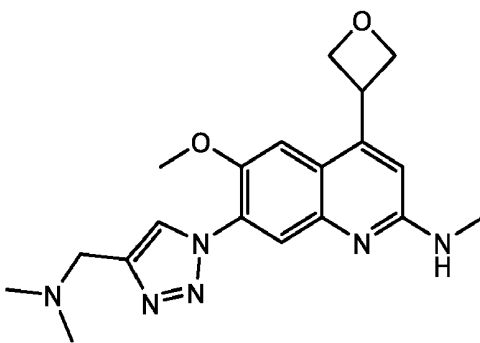
N° de Composto	Estrutura
109	
110	
111	

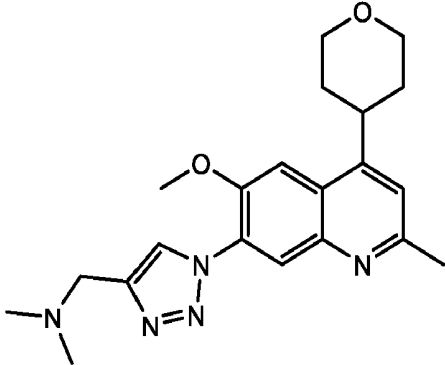
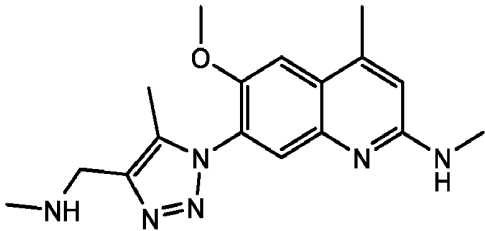
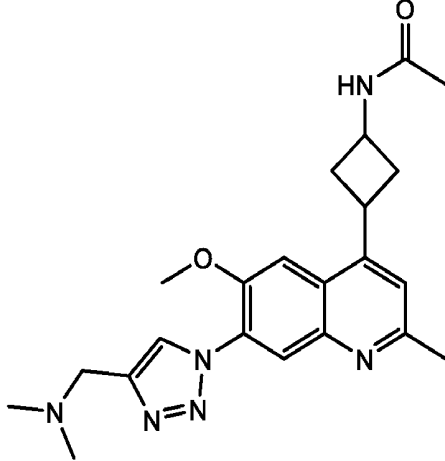
Nº de Composto	Estrutura
112	
113	
114	
115	

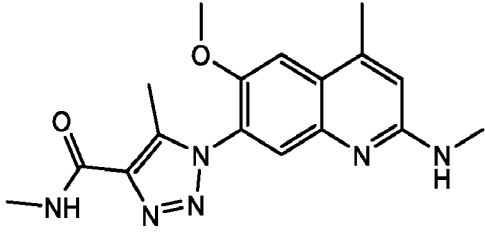
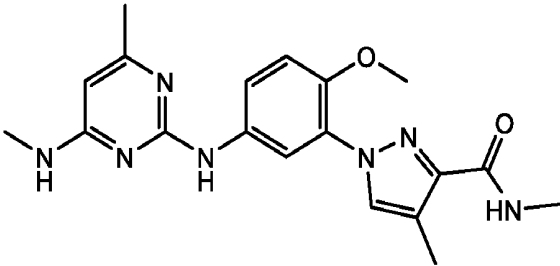
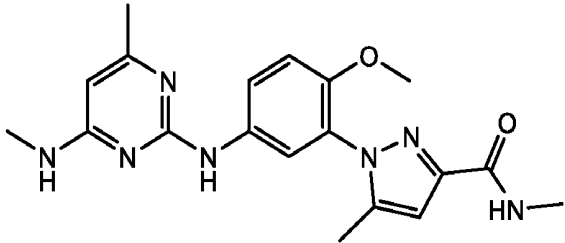
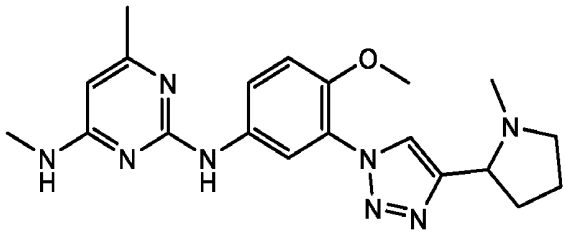
Nº de Composto	Estrutura
116	
117	
118	

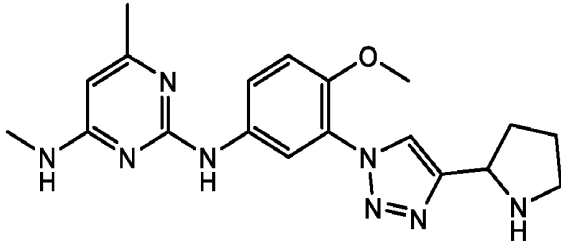
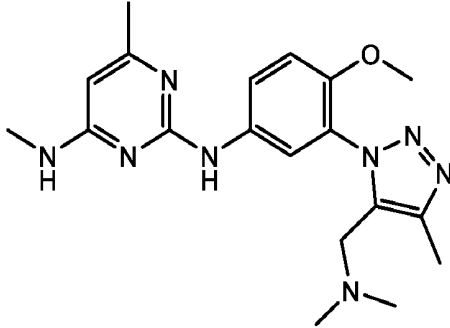
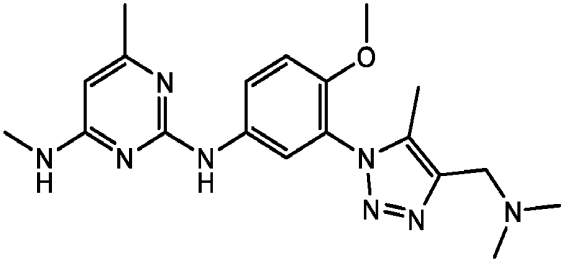
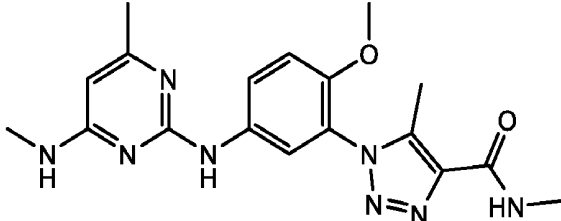
N° de Composto	Estrutura
119	
120	
121	
122	

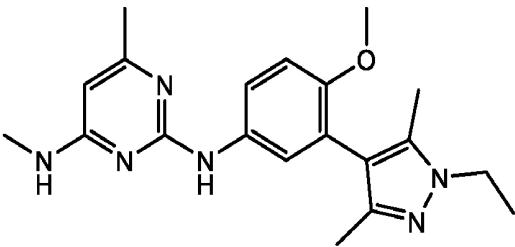
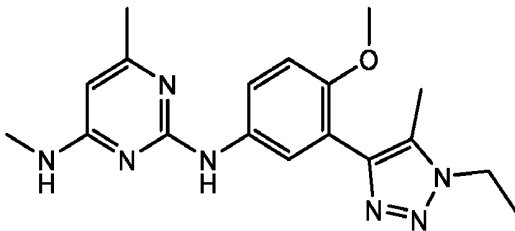
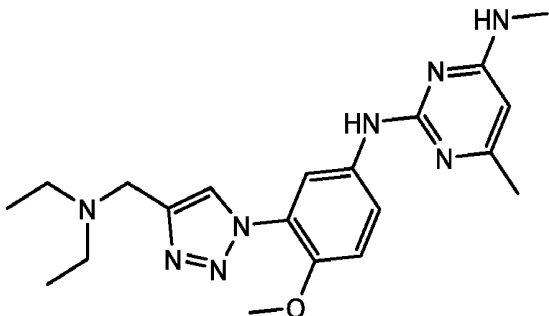
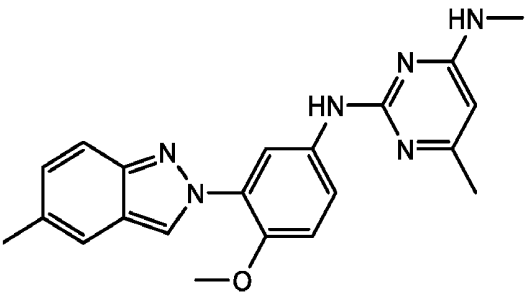
Nº de Composto	Estrutura
123	
124	
125	
126	

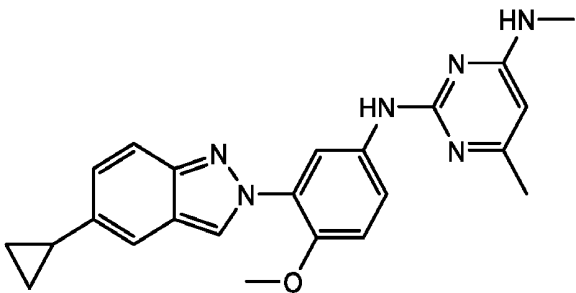
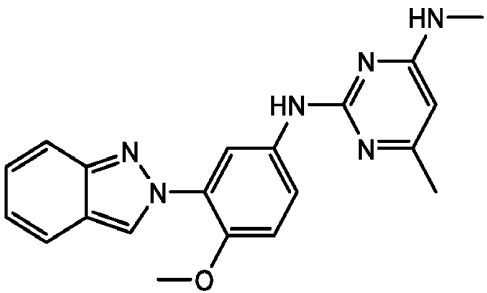
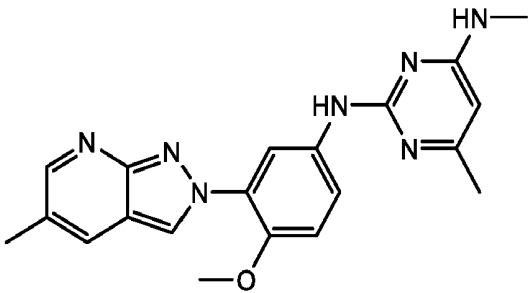
N° de Composto	Estrutura
127	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)ccc2c(c1)C3=CN=NN3C4CCCN4C</chem>
128	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)ccc2c(c1)C3=CN=NN3C4CCN(C)C4</chem>
129	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)ccc2c(c1)C3=CN=NN3C4CCN(C)C4C5OCOC5</chem>

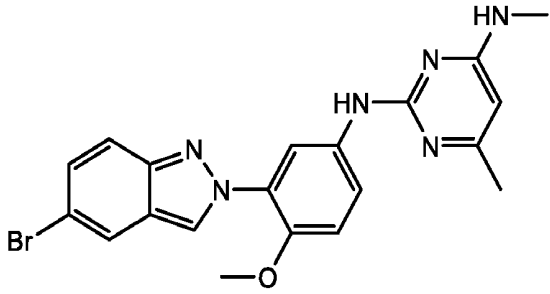
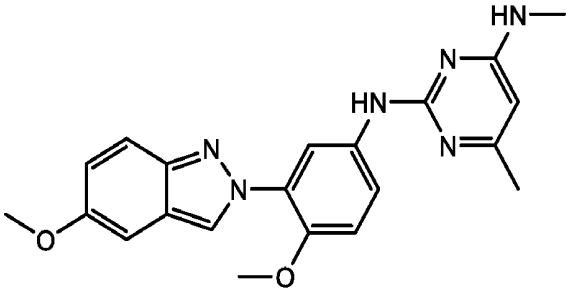
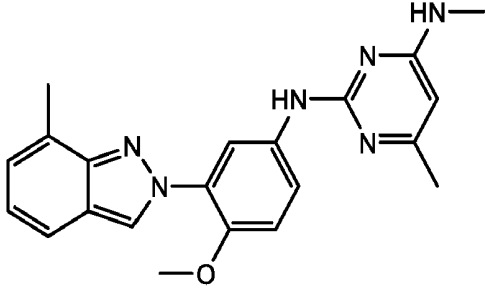
N° de Composto	Estrutura
130	
131	
132	

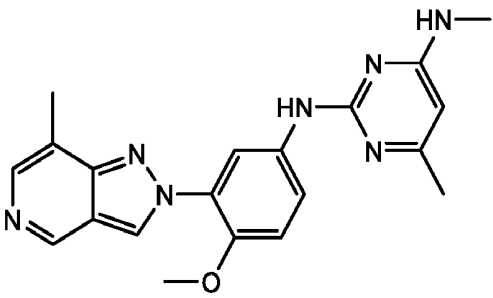
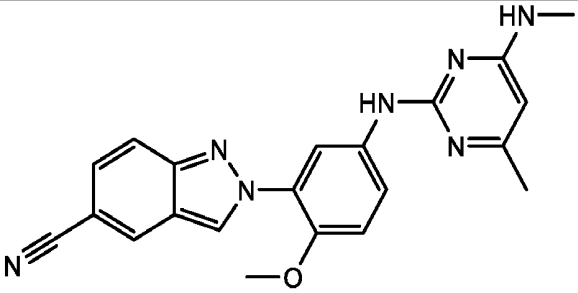
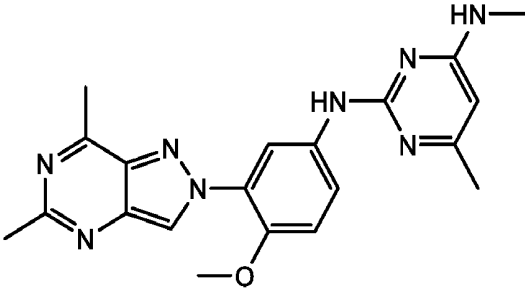
N° de Composto	Estrutura
133	
134	
135	
136	

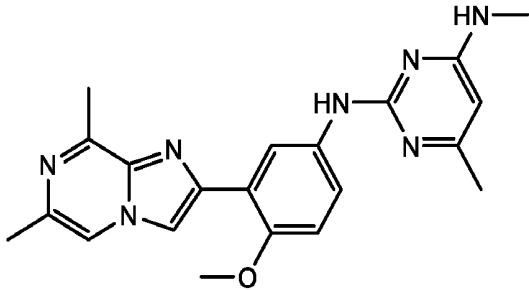
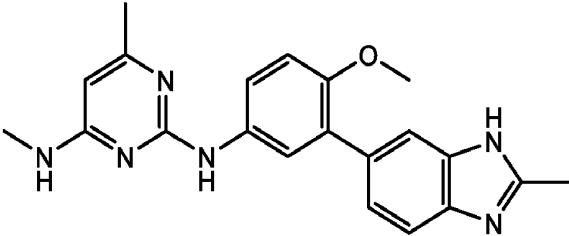
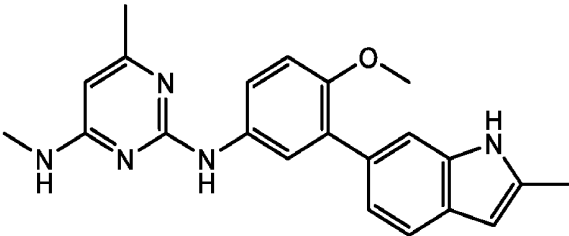
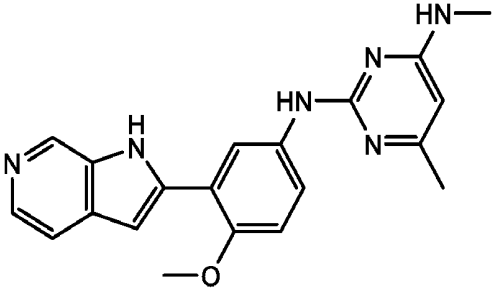
N° de Composto	Estrutura
137	 <chem>Cc1cc2nc(NC)nc2cc1Nc1ccc(OC)c(Nc2cc3[nH]cnc3n2)c1</chem>
138	 <chem>Cc1cc2nc(NC)nc2cc1Nc1ccc(OC)c(Nc2cc3[nH]cnc3n2CNC)1</chem>
139	 <chem>Cc1cc2nc(NC)nc2cc1Nc1ccc(OC)c(Nc2cc3[nH]cnc3n2CNC)1</chem>
140	 <chem>Cc1cc2nc(NC)nc2cc1Nc1ccc(OC)c(Nc2cc3[nH]cnc3n2C)1C(=O)NC</chem>

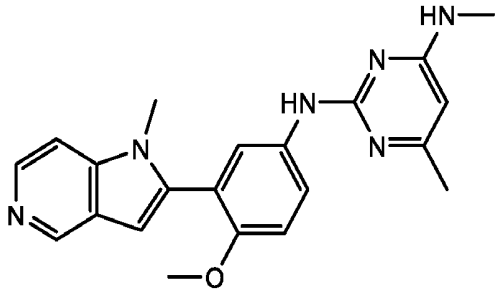
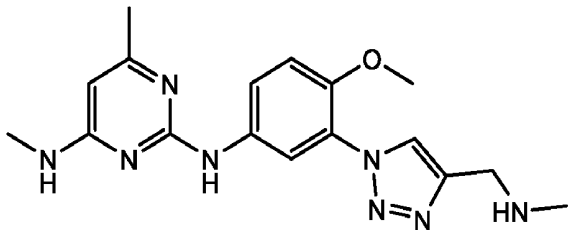
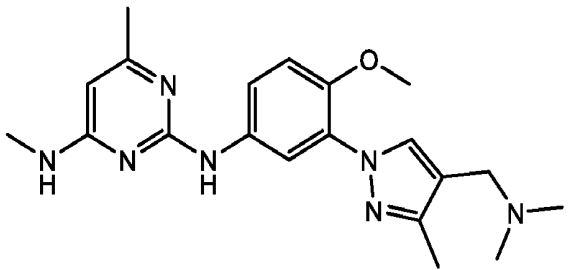
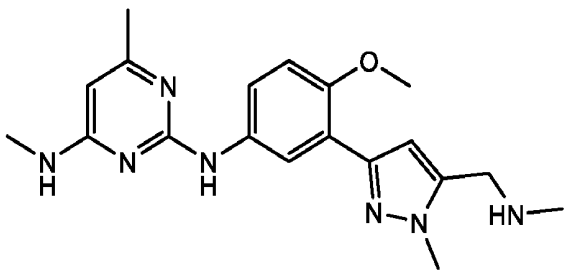
Nº de Composto	Estrutura
141	
142	
143	
144	

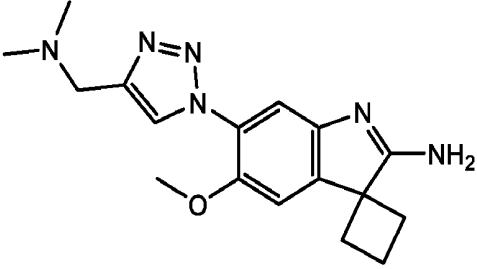
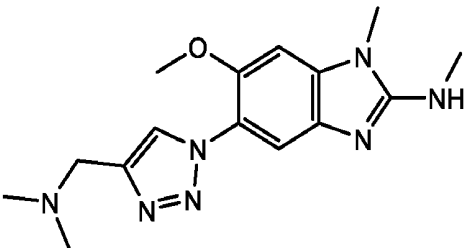
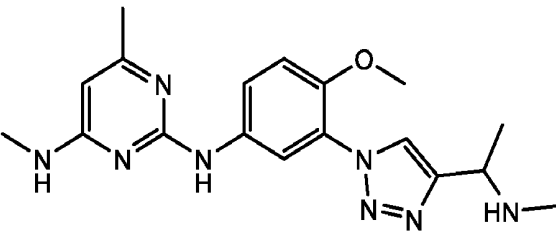
Nº de Composto	Estrutura
145	
146	
147	

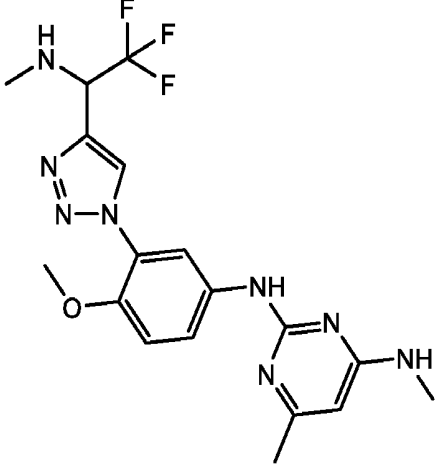
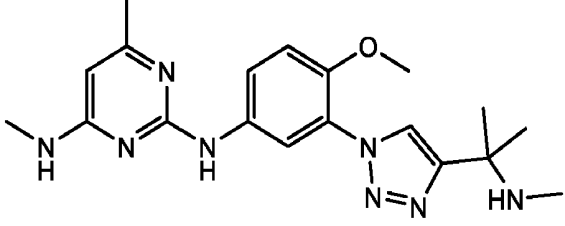
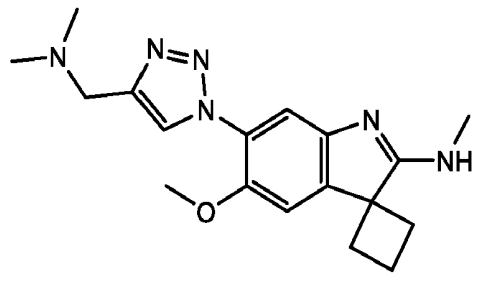
Nº de Composto	Estrutura
148	 <chem>Cc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N3C4=CC(OC)=CC=C4N3C5=CC=C(C=C5)Br)nc(N)nc1</chem>
149	 <chem>Cc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N3C4=CC(OC)=CC=C4N3C5=CC(OC)=CC=C5)nc(N)nc1</chem>
150	 <chem>Cc1nc(NC2=CC=C(C=C2)N3C4=CC(OC)=CC=C4N3C5=CC=C(C=C5)C)nc(N)nc1</chem>

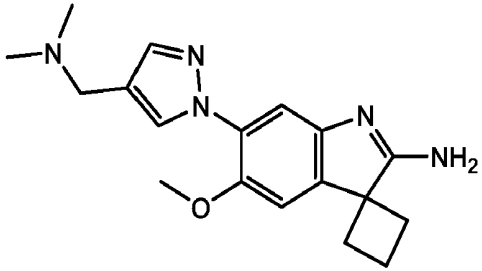
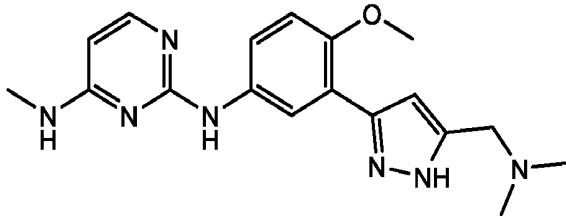
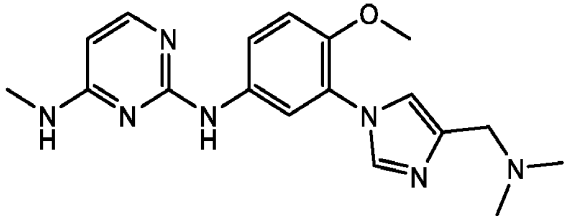
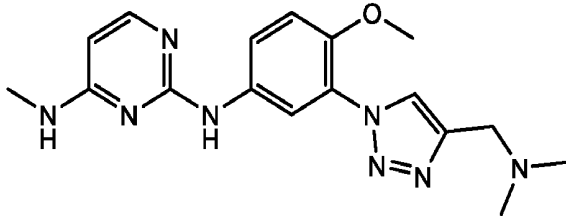
Nº de Composto	Estrutura
151	 <chem>Cc1nc2cc3c(nc2n1)cc4cc5c3ccn5C=C4C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)N8=NC(=CC(=C8)N)C</chem>
152	 <chem>Cc1nc2cc3c(nc2n1)cc4cc5c3ccn5C=C4C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)N8=NC(=CC(=C8)N)C9=CC=C(C=C9)C#N</chem>
153	 <chem>Cc1nc2cc3c(nc2n1)cc4cc5c3ccn5C=C4C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)N8=NC(=CC(=C8)N)C</chem>

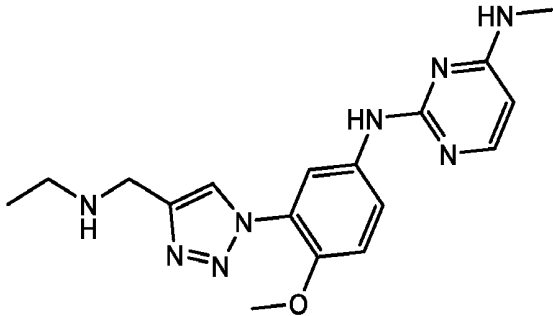
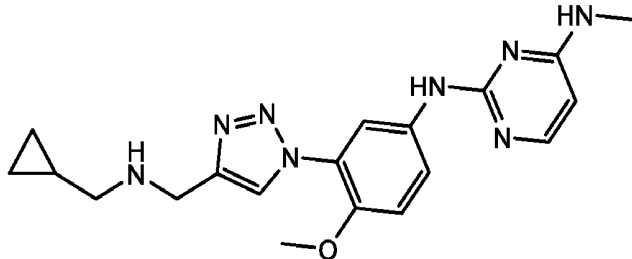
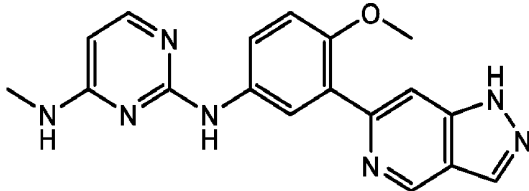
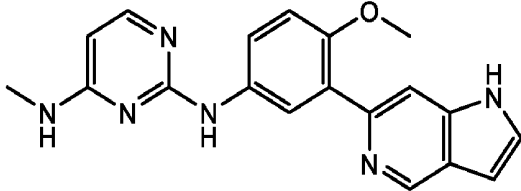
Nº de Composto	Estrutura
154	
155	
156	
157	

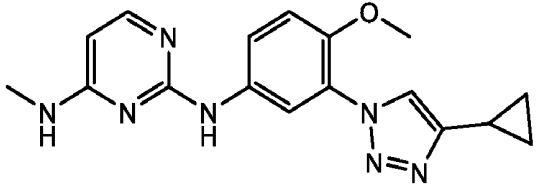
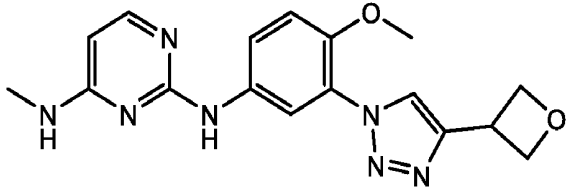
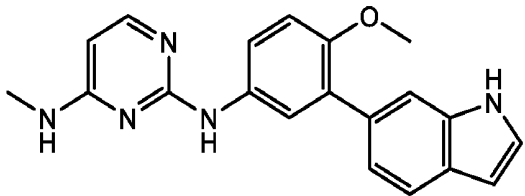
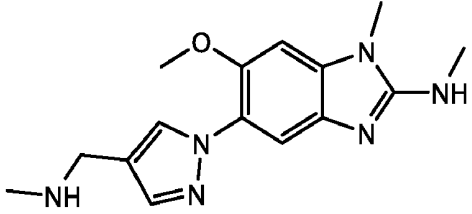
Nº de Composto	Estrutura
158	
159	
160	
161	

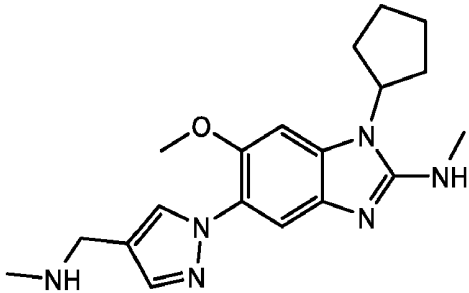
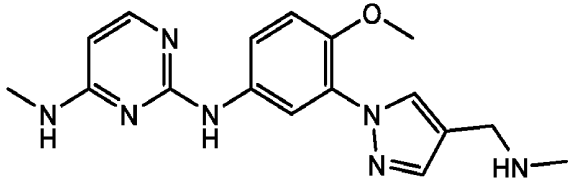
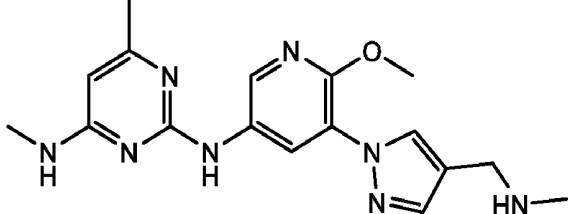
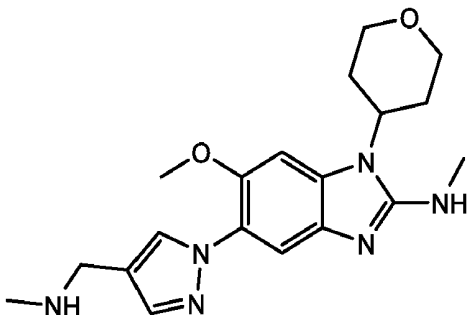
N° de Composto	Estrutura
162	
163	
164	

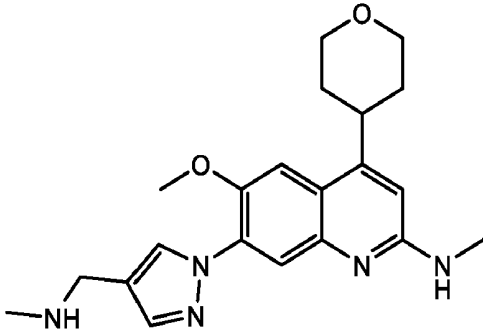
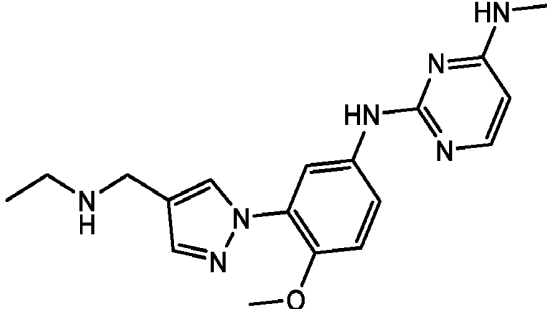
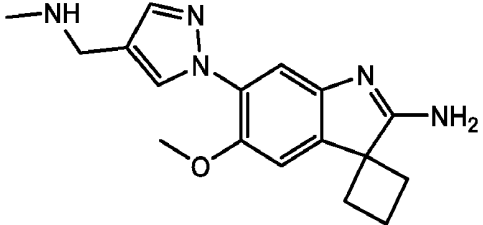
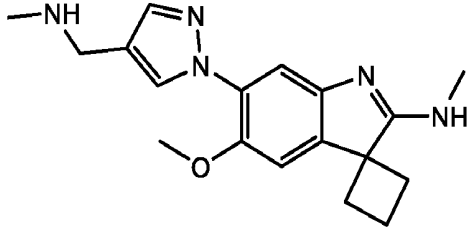
N° de Composto	Estrutura
165	 <p>Chemical structure of compound 165: A 4-methoxyphenyl ring is connected via an amine group to a 2-methyl-4-methylamino-1,3,5-triazine ring. The 1,3,5-triazine ring is further connected via its nitrogen atom to a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring has a 2,2,2-trifluoroethylamino group attached to its 5-position.</p>
166	 <p>Chemical structure of compound 166: A 2,6-dimethyl-1,3,5-triazine ring is connected via an amine group to a 4-methoxyphenyl ring. The 4-methoxyphenyl ring is further connected via an amine group to a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring has a 2,2,2-trifluoroethylamino group attached to its 5-position.</p>
167	 <p>Chemical structure of compound 167: A 1,2,4-triazole ring is connected via its nitrogen atom to a 1,3,5-triazine ring. The 1,3,5-triazine ring is further connected via its nitrogen atom to a 4-methoxyphenyl ring. The 4-methoxyphenyl ring is further connected via an amine group to a 2,2,2-trifluoroethylamino group. The 1,2,4-triazole ring has a 2,2,2-trifluoroethylamino group attached to its 5-position.</p>

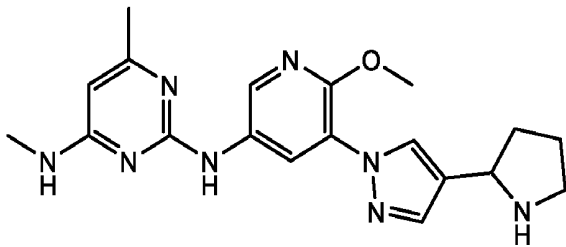
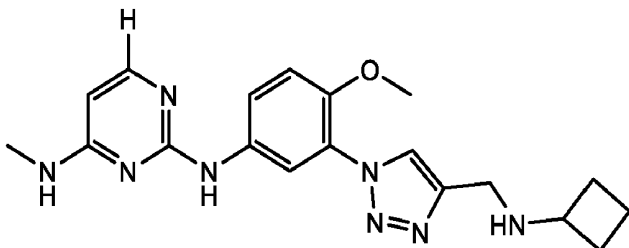
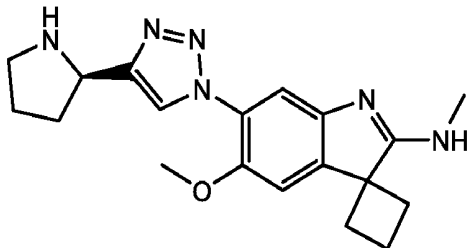
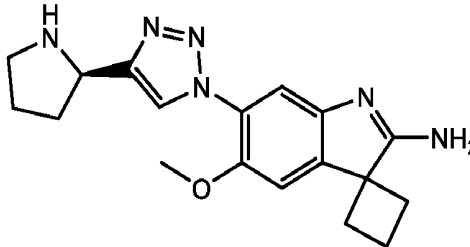
N° de Composto	Estrutura
168	
169	
170	
171	

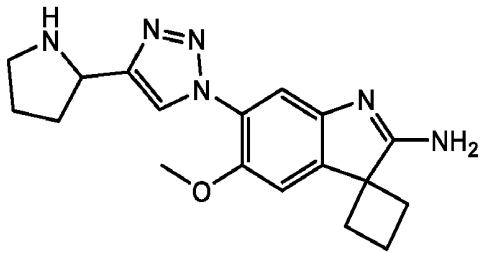
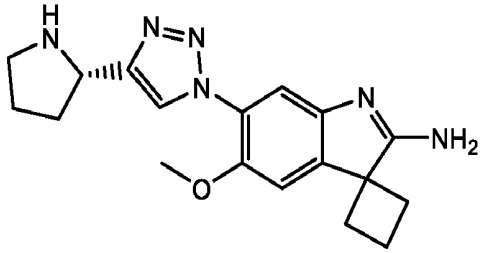
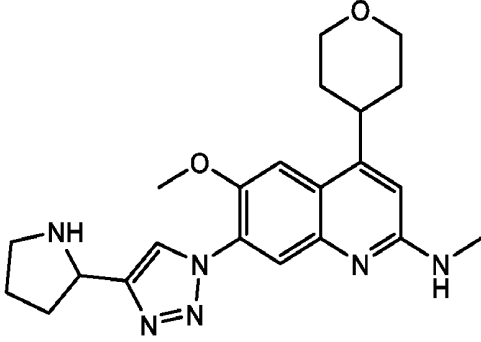
Nº de Composto	Estrutura
172	
173	
174	
175	

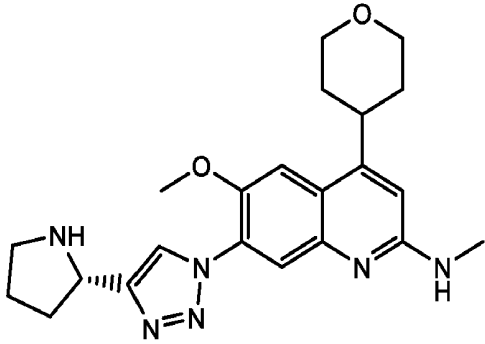
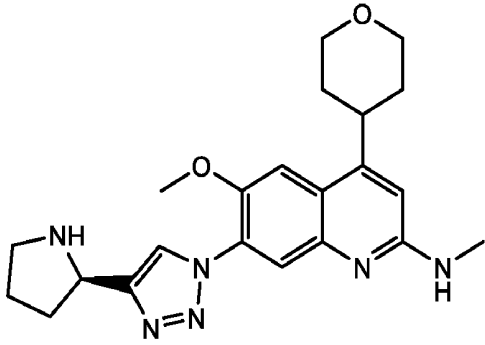
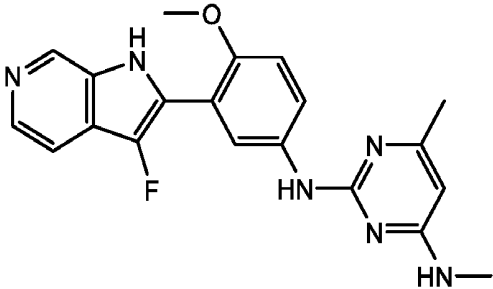
Nº de Composto	Estrutura
176	
177	
178	
179	

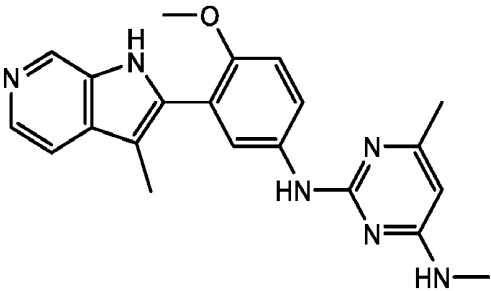
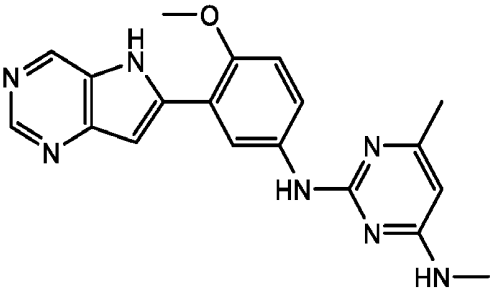
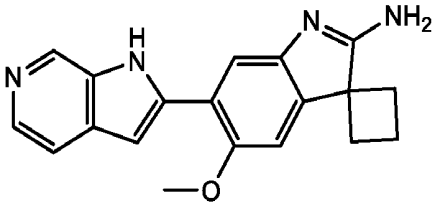
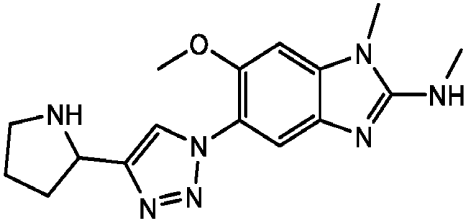
Nº de Composto	Estrutura
180	
181	
182	
183	

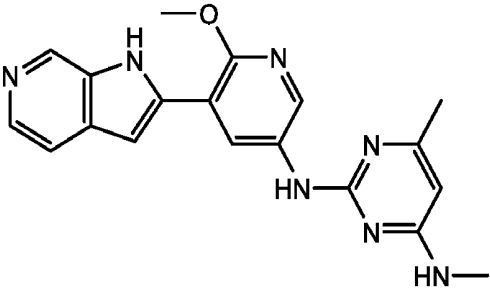
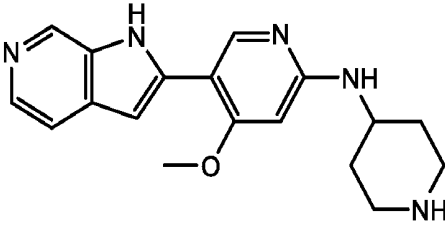
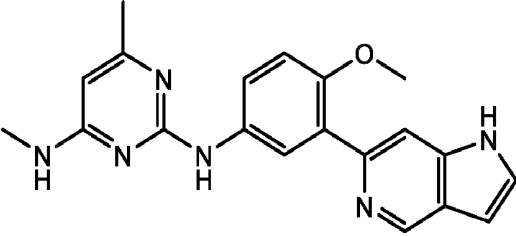
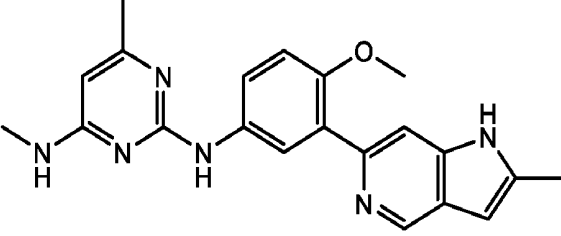
N° de Composto	Estrutura
184	
185	
186	
187	

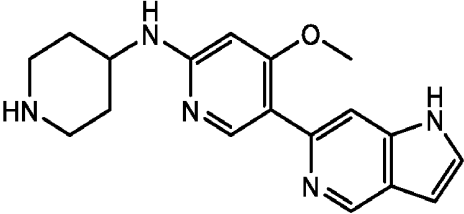
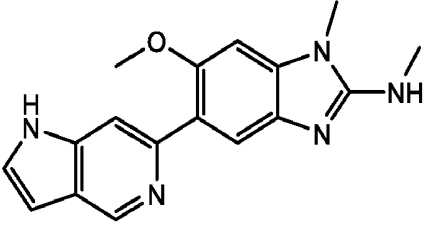
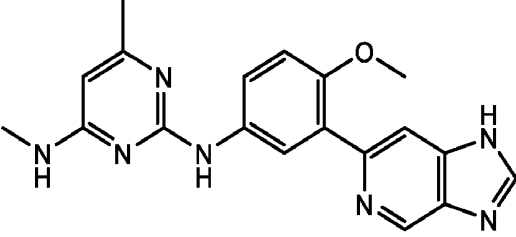
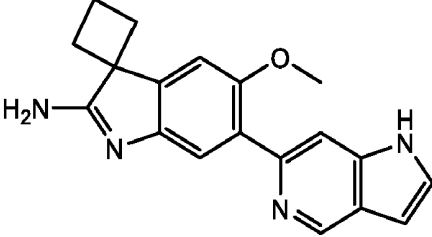
Nº de Composto	Estrutura
188	
191	
192	
193	

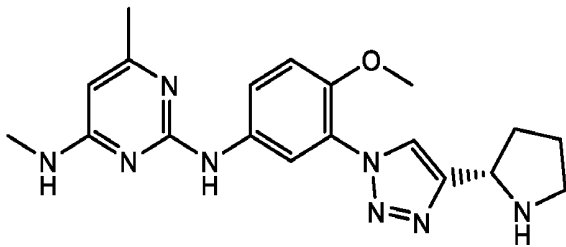
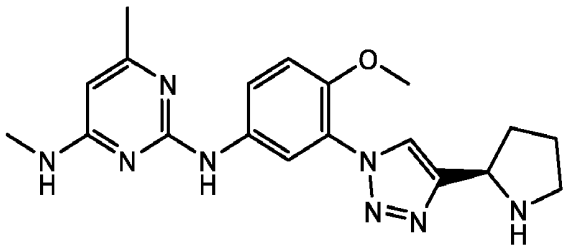
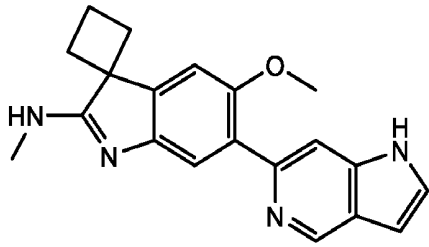
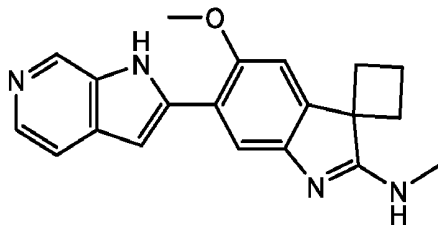
N° de Composto	Estrutura
194	
195	
196	

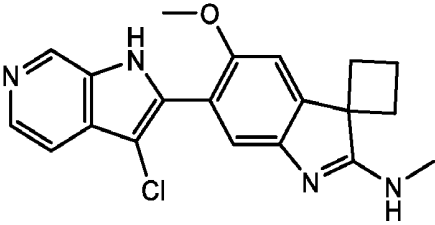
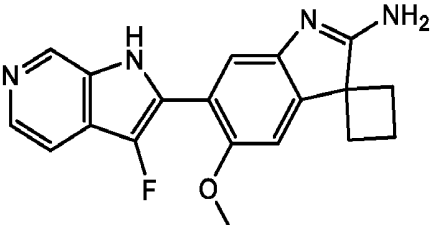
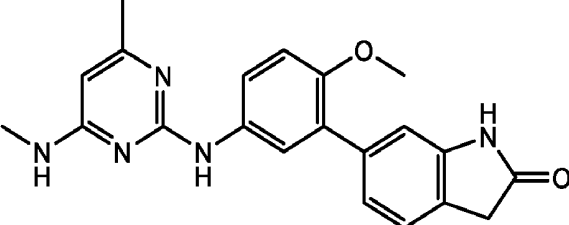
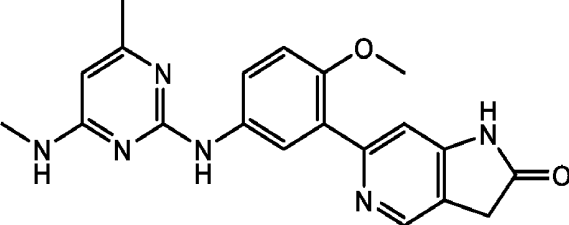
N° de Composto	Estrutura
197	
198	
199	

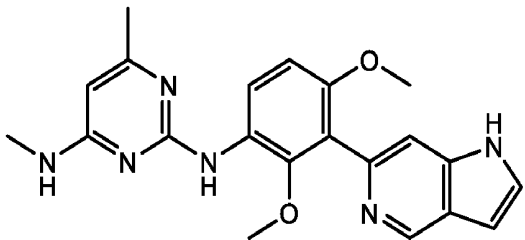
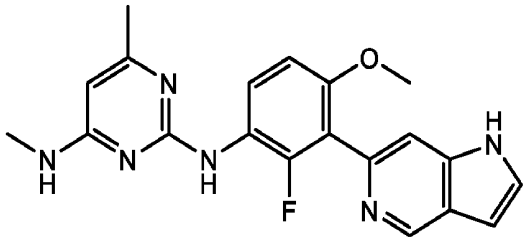
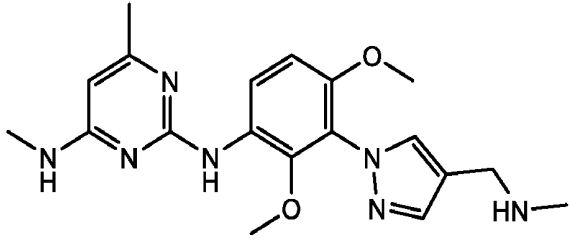
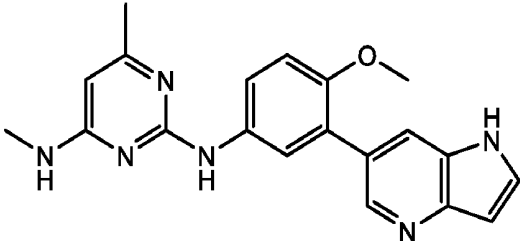
Nº de Composto	Estrutura
200	
201	
202	
203	

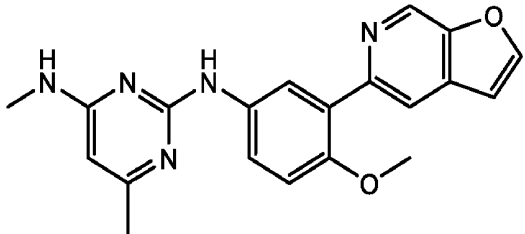
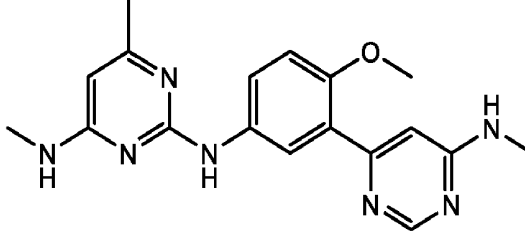
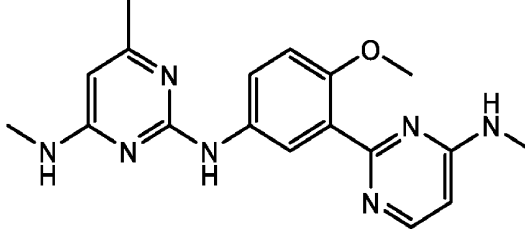
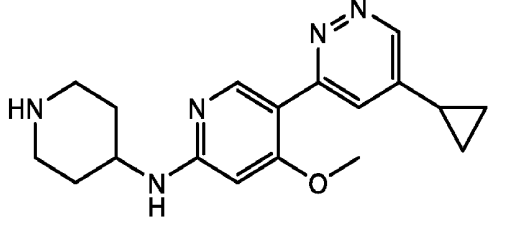
N° de Composto	Estrutura
204	 <chem>Cc1nc(N)nc(Nc2cc(OC)c(c3c[nH]c4cccnc34)c5cccnc25)n1</chem>
205	 <chem>C1CCNCC1Nc2cc(OC)c(c3c[nH]c4cccnc34)c5cccnc25</chem>
206	 <chem>Cc1nc(N)nc(Nc2ccc(OC)c(c3c[nH]c4cccnc34)c5cccnc25)n1</chem>
207	 <chem>Cc1c[nH]c2cc(Nc3ccc(OC)c(c4c[nH]c5cccnc45)c6cccnc36)n(C)c2n1</chem>

N° de Composto	Estrutura
208	
209	
210	
211	

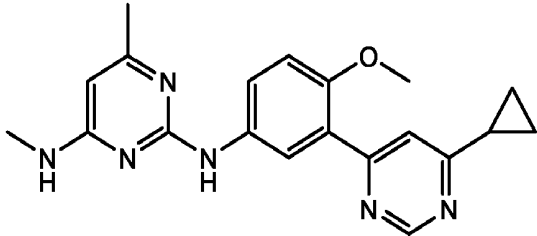
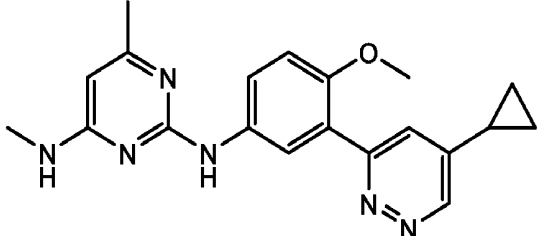
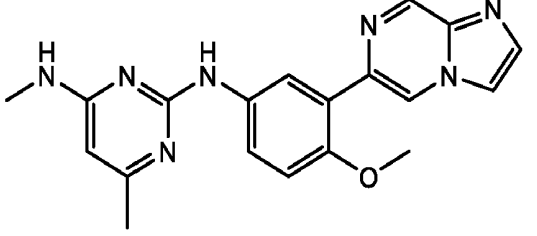
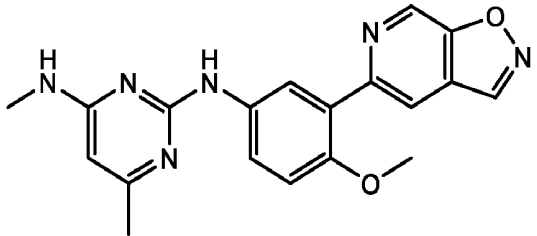
Nº de Composto	Estrutura
212	
213	
214	
215	

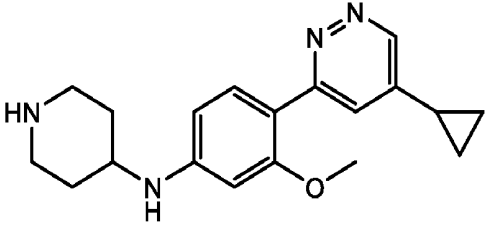
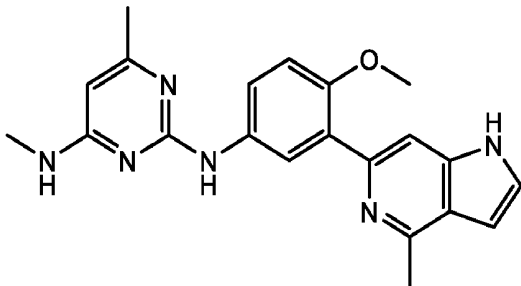
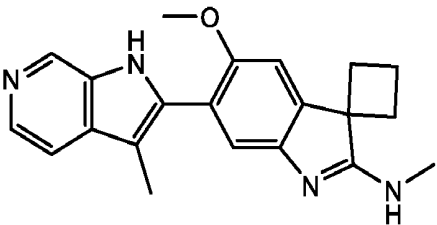
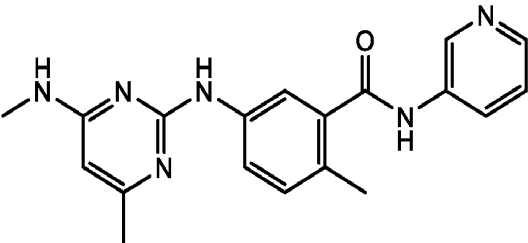
Nº de Composto	Estrutura
216	
217	
218	
219	

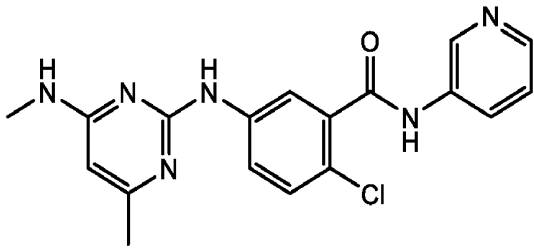
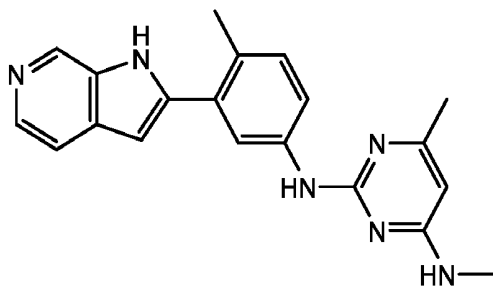
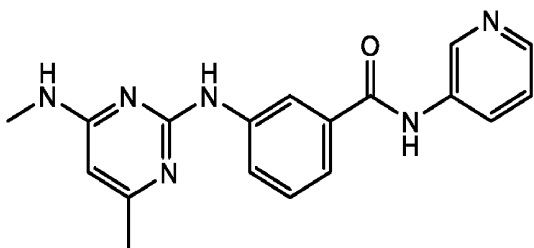
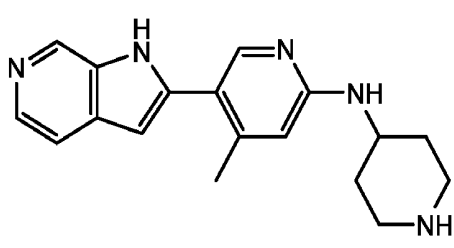
Nº de Composto	Estrutura
220	
221	
222	
223	

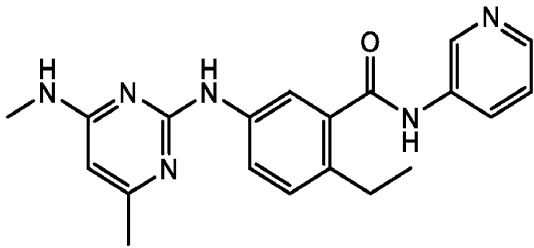
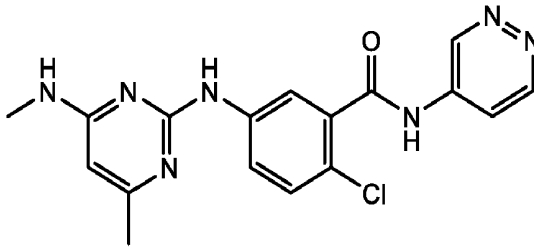
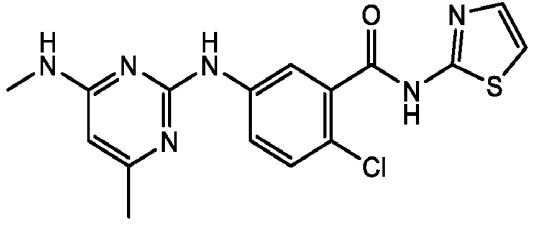
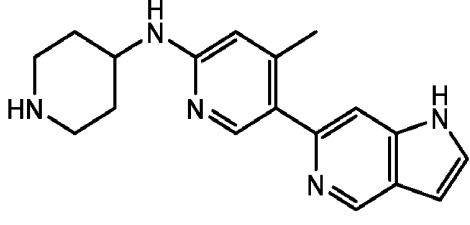
N° de Composto	Estrutura
224	 <chem>CNc1cc(Nc2ccc(OC)c2-c3ccc4ccoc4n3)nc(C)c1</chem>
225	 <chem>CNc1cc(Nc2ccc(OC)c2-c3nc(NC)nc3)nc(C)c1</chem>
226	 <chem>CNc1cc(Nc2ccc(OC)c2-c3nc(NC)nc3)nc(C)c1</chem>
227	 <chem>C1CCN1c2nc(NC3CCOCC3)c(OC)c2-c4cc5nncc5cc4C3</chem>

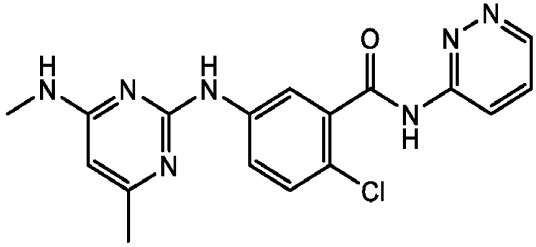
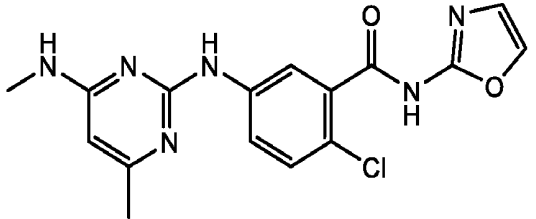
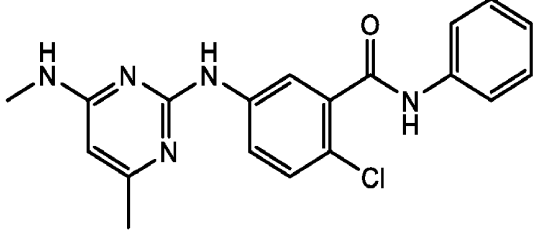
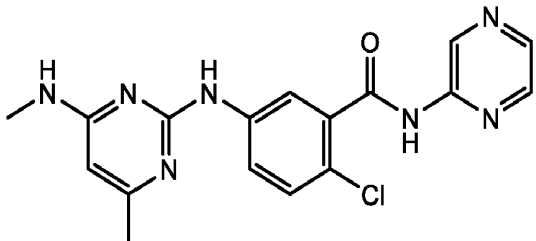
Nº de Composto	Estrutura
228	 <chem>CN(C)c1nc(Nc2ccc(OC)c2-c3cc4[nH]ccc4n3)cnc1C</chem>
229	 <chem>CN(C)c1nc(Nc2ccc(OC)c2-c3cc4[nH]c(F)cc4n3)cnc1C</chem>
230	 <chem>CN(C)c1nc(Nc2ccc(OC)c2-c3cc4nnc(C)c4n3)cnc1C</chem>
231	 <chem>C1CCNCC1Nc2ccc(OC)c2-c3cc4[nH]ccc4n3</chem>

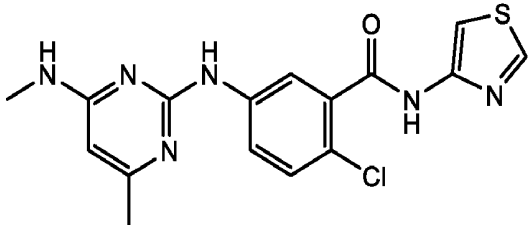
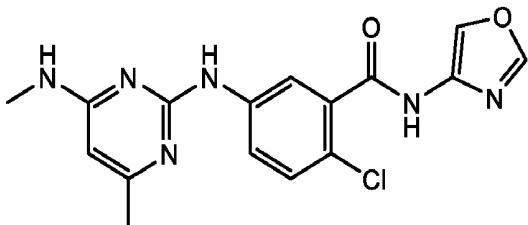
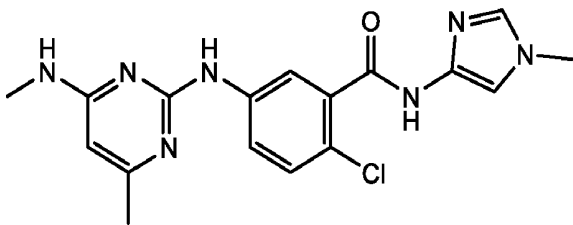
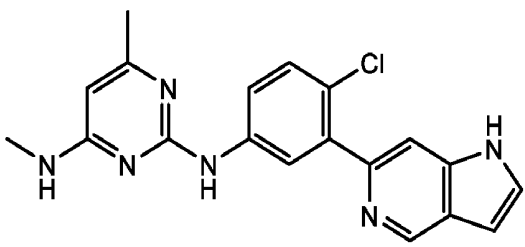
N° de Composto	Estrutura
232	
233	
234	
235	

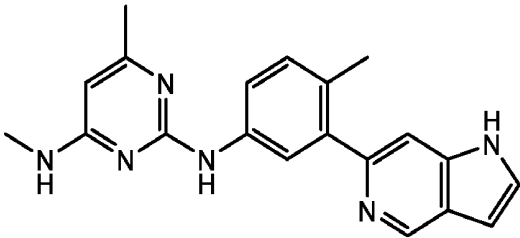
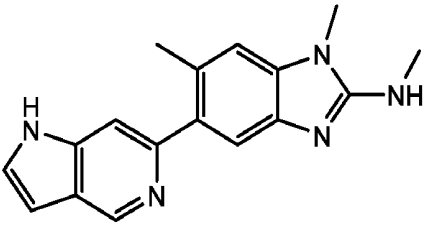
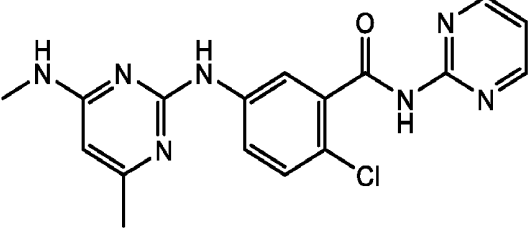
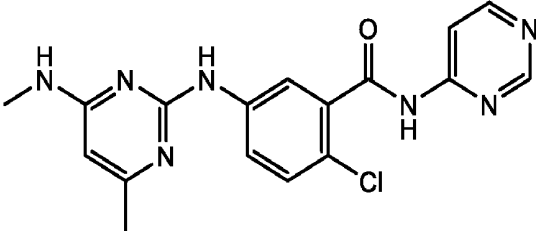
N° de Composto	Estrutura
236	 <chem>COc1ccc(cc1N2CCNCC2)c3cc(C4CC4)nn3</chem>
237	 <chem>COc1ccc(cc1N2C=NC(NC)=NC2C)c3cc4c(nc3)ccc[nH]4C</chem>
238	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN3C=CC=C[C@H]3N2)c4c5c(nc4)ccc[nH]5C</chem>
239	 <chem>COc1ccc(cc1N2C=NC(NC)=NC2C)C(=O)Nc3ccncc3</chem>

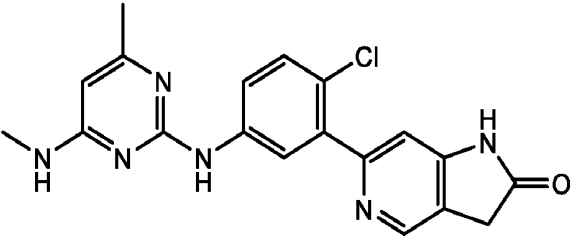
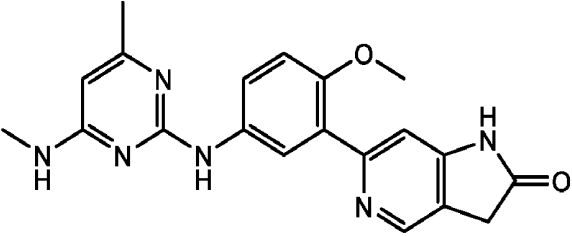
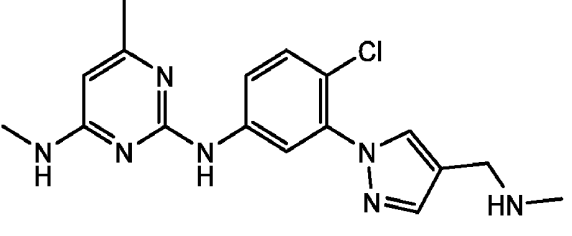
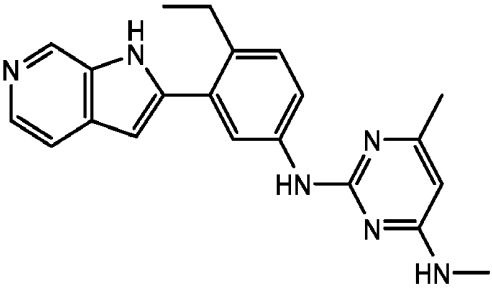
Nº de Composto	Estrutura
240	
241	
242	
243	

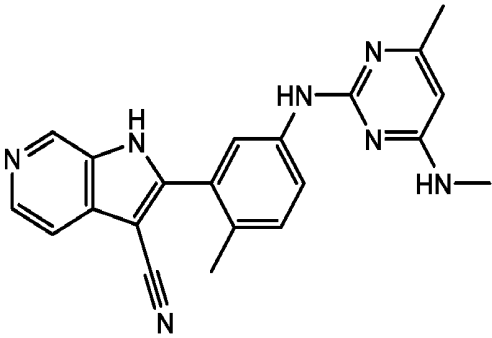
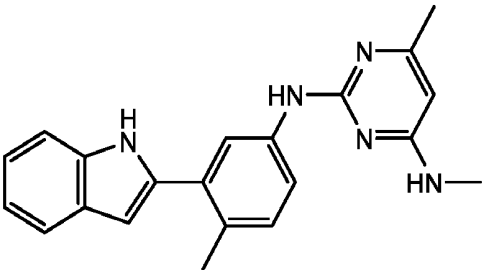
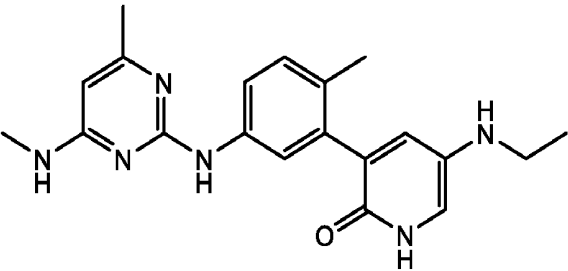
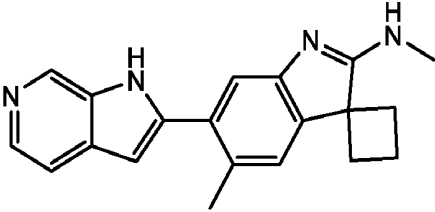
Nº de Composto	Estrutura
244	
245	
246	
247	

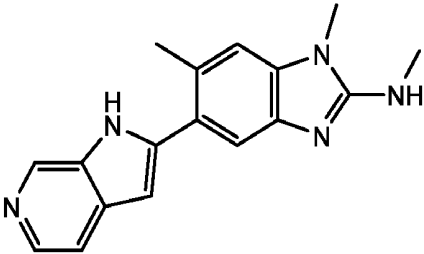
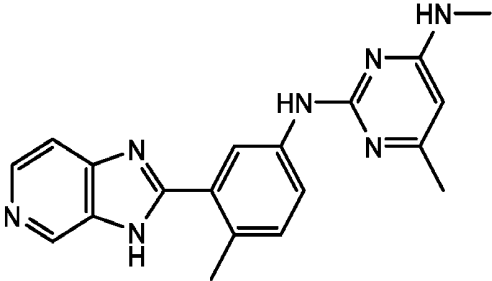
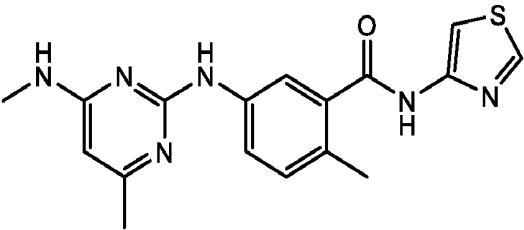
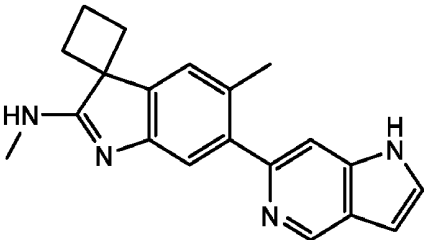
N° de Composto	Estrutura
248	 <chem>Cc1cc(C)nc(Nc2ccc(cc2C(=O)Nc3ccncc3)Cl)c1</chem>
249	 <chem>Cc1cc(C)nc(Nc2ccc(cc2C(=O)Nc3occc3)Cl)c1</chem>
250	 <chem>Cc1cc(C)nc(Nc2ccc(cc2C(=O)Nc3ccccc3)Cl)c1</chem>
251	 <chem>Cc1cc(C)nc(Nc2ccc(cc2C(=O)Nc3ccncn3)Cl)c1</chem>

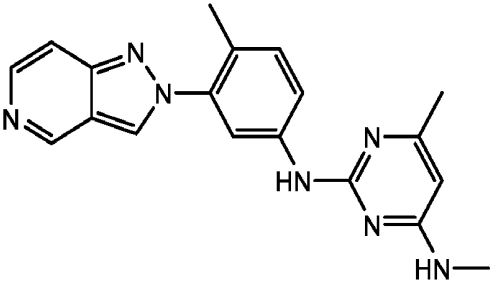
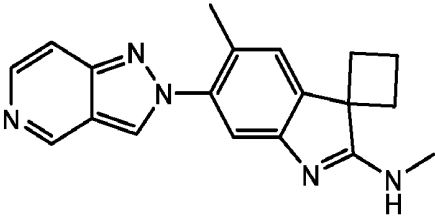
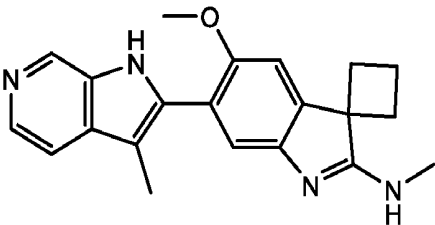
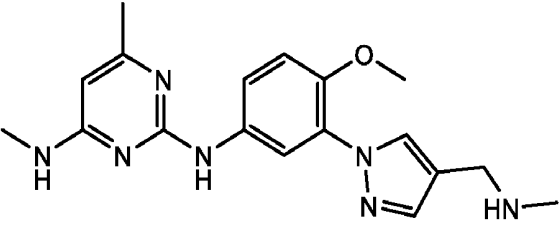
Nº de Composto	Estrutura
252	 <chem>CN1C=NC2=C(NC(=O)Nc3cc(Cl)ccc3Nc4cc5ncc(s5)cn4)C=C(C)N1</chem>
253	 <chem>CN1C=NC2=C(NC(=O)Nc3cc(Cl)ccc3Nc4cc5ncc(O5)cn4)C=C(C)N1</chem>
254	 <chem>CN1C=NC2=C(NC(=O)Nc3cc(Cl)ccc3Nc4c[nH]c5c4n(C)cn5)C=C(C)N1</chem>
255	 <chem>CN1C=NC2=C(NC(=O)Nc3cc(Cl)ccc3Nc4c[nH]c5ccccc45)C=C(C)N1</chem>

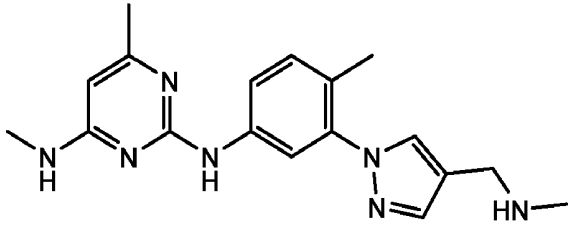
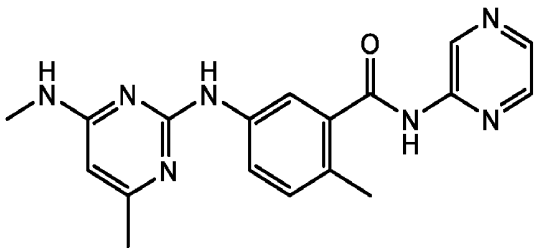
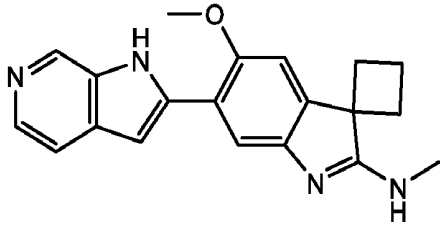
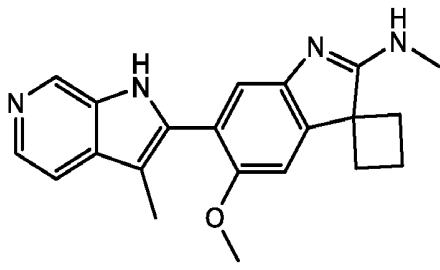
N° de Composto	Estrutura
256	
257	
258	
259	

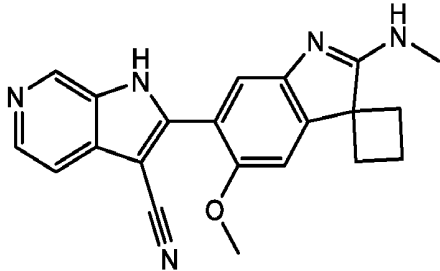
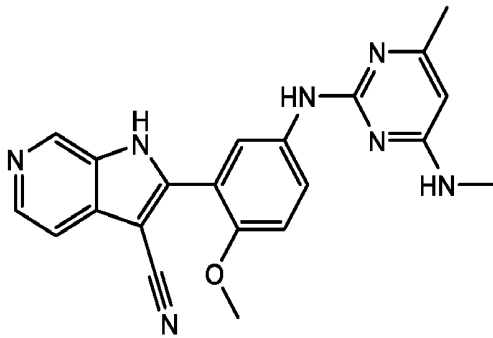
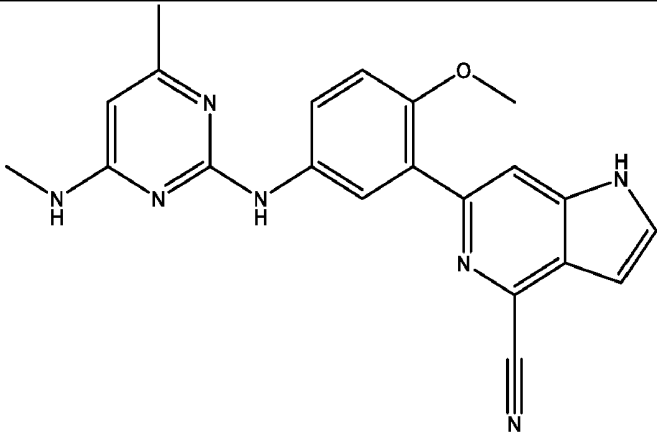
N° de Composto	Estrutura
260	
261	
262	
269	

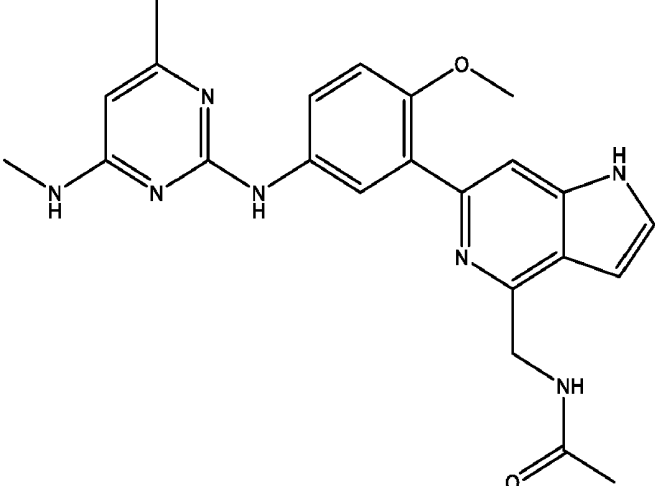
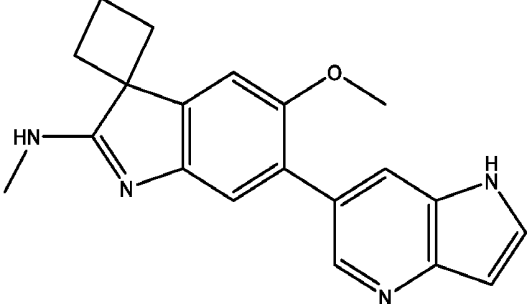
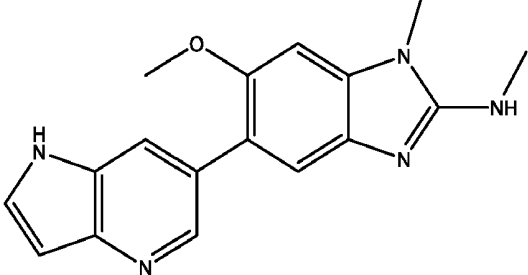
Nº de Composto	Estrutura
271	
274	
276	
277	

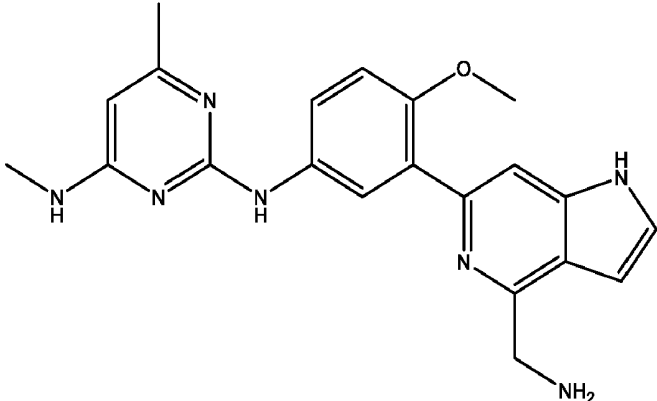
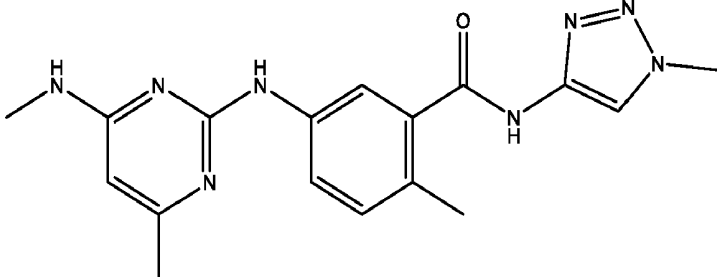
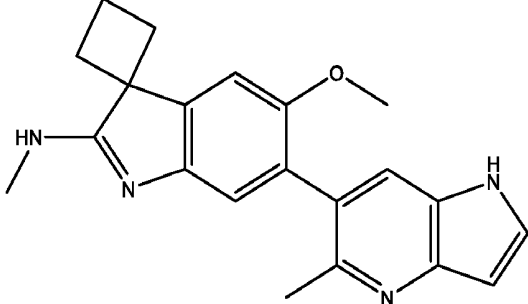
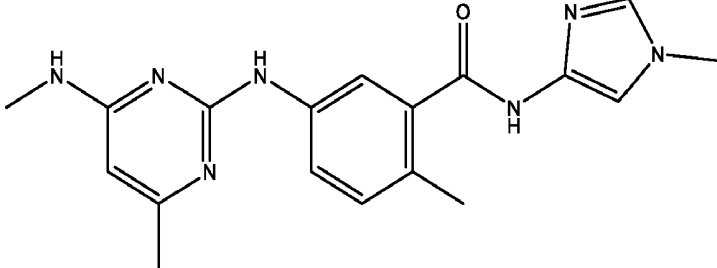
Nº de Composto	Estrutura
278	
279	
280	
281	

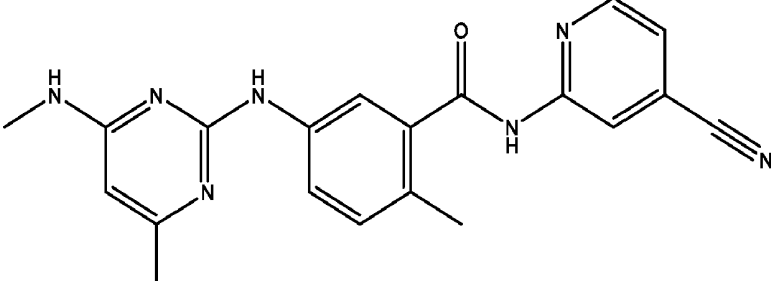
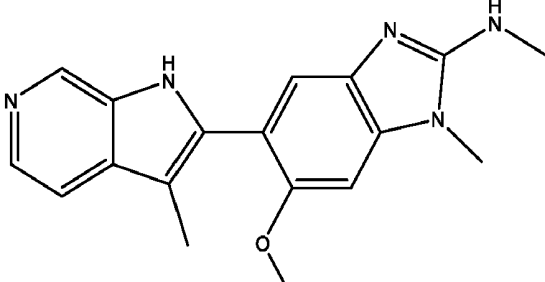
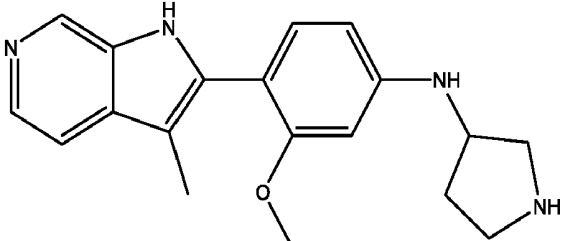
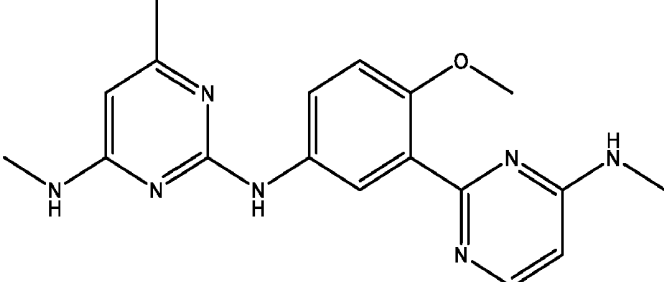
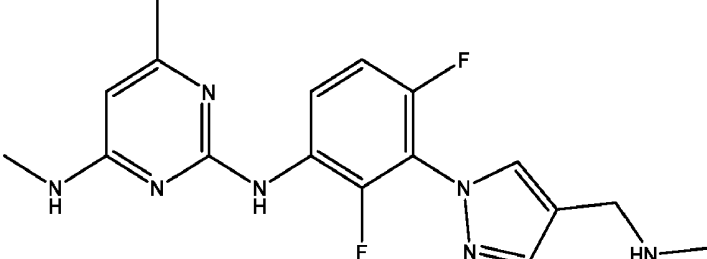
N° de Composto	Estrutura
282	
283	
284	
285	

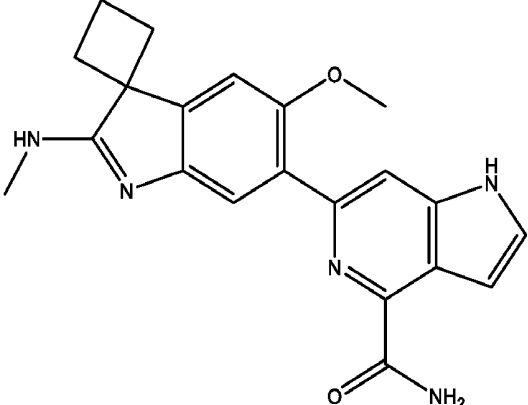
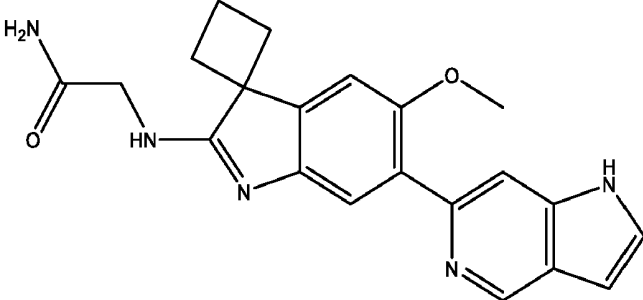
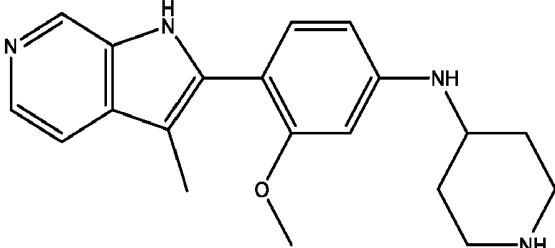
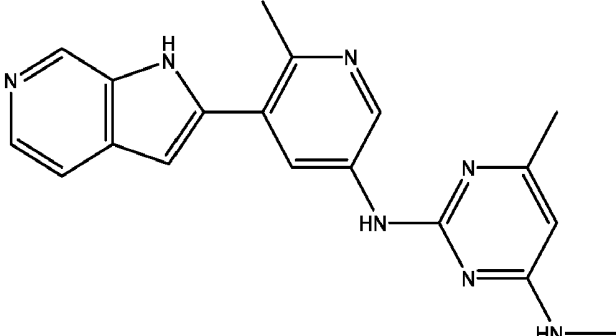
N° de Composto	Estrutura
286	
287	
288	
289	

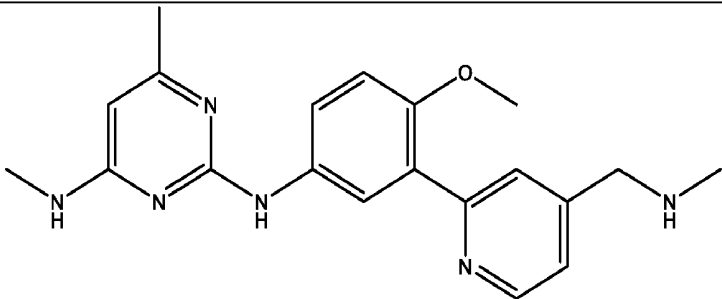
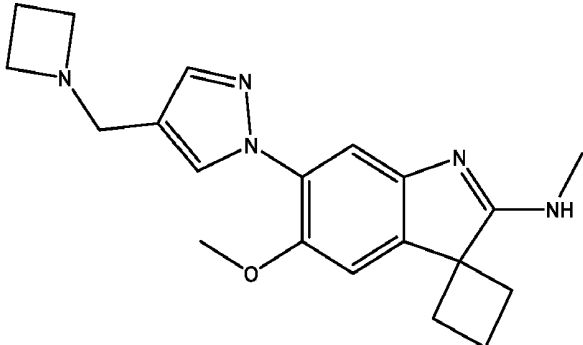
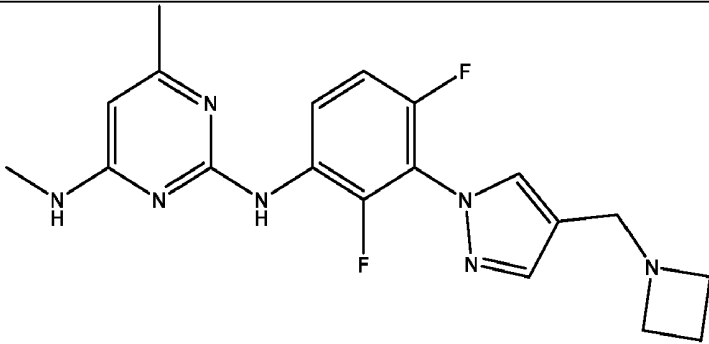
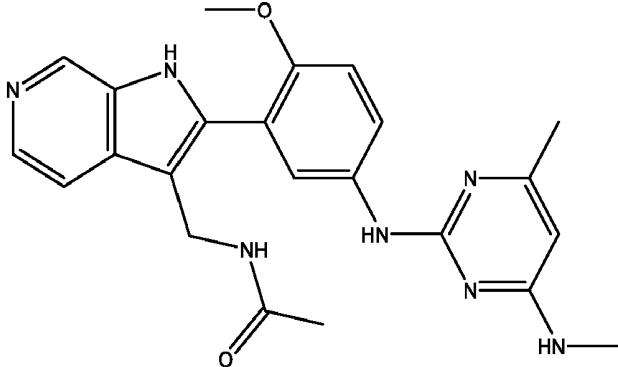
Nº de Composto	Estrutura
290	
291	
292	

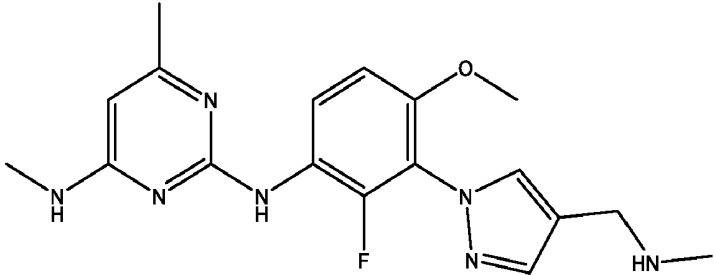
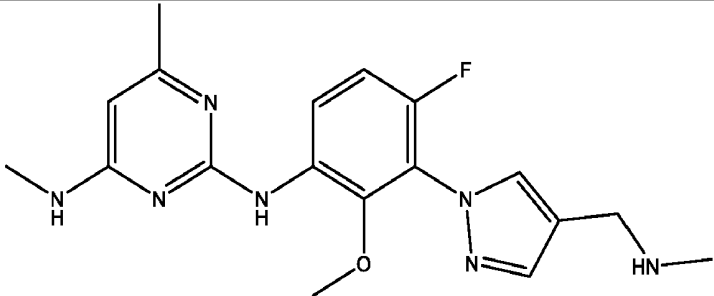
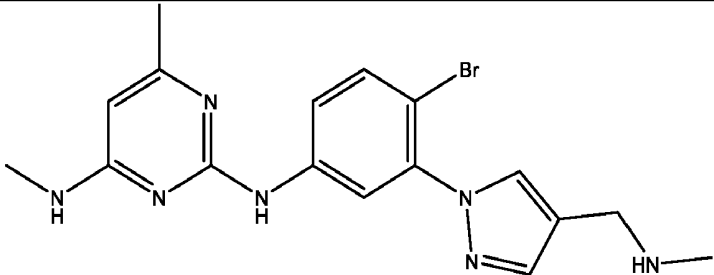
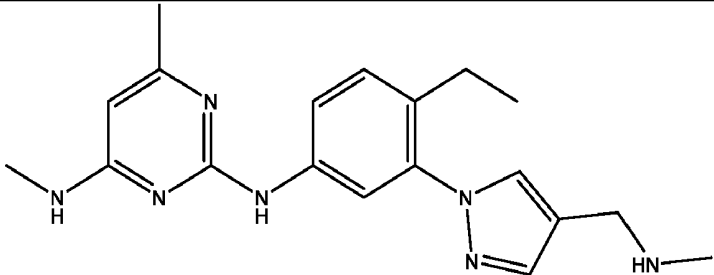
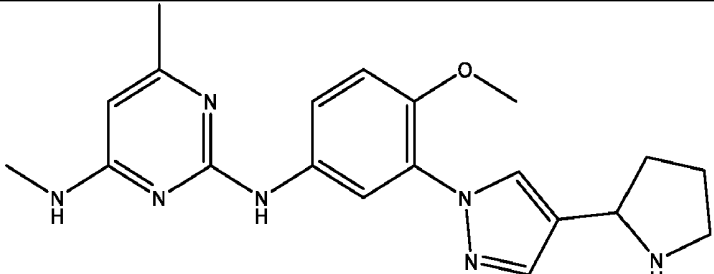
N° de Composto	Estrutura
293	 <chem>Cc1nc(NC)nc(Nc2ccc(OC)cc2-c3cc4c(nc3)ccc4CCNC(=O)C)c1</chem>
294	 <chem>CNc1nc2c(c1)ccc(c2C3CCC3)C4=CC=CC=C4N5C=CC=C5</chem>
295	 <chem>CNc1nc2c(c1)ccc(c2OC)C3=CC=CC=C3N4C=CC=C4</chem>

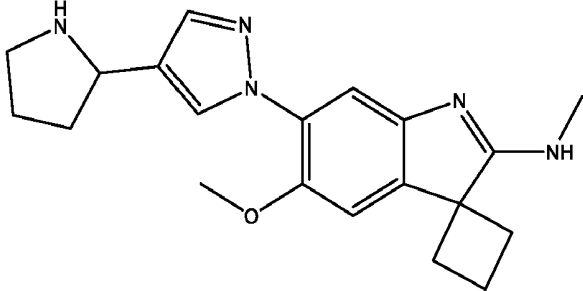
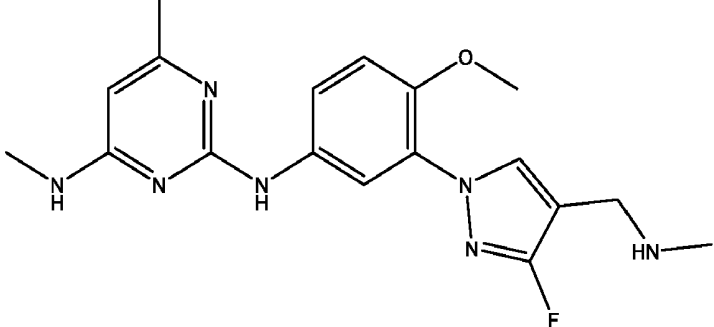
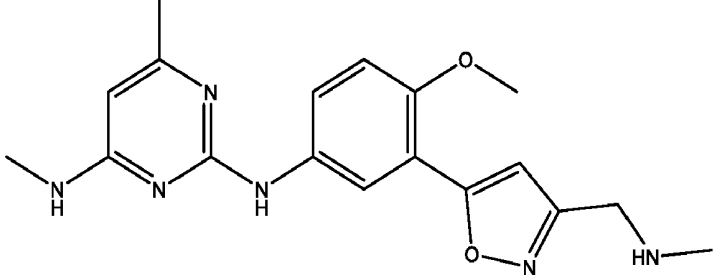
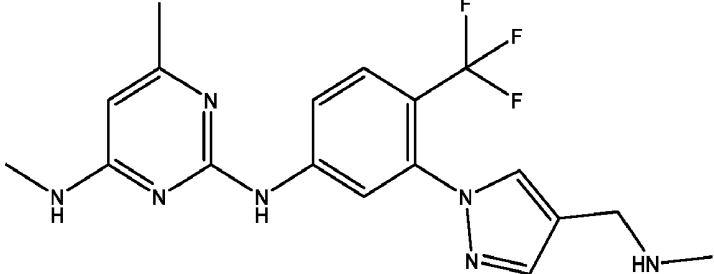
Nº de Composto	Estrutura
296	 <chem>CNc1cc(C)nc(Nc2ccc(OC)cc2-c3cc4[nH]ccc4nc3CCN)c1</chem>
299	 <chem>CNc1cc(C)nc(Nc2ccc(C)c(c2)C(=O)Nc3cc[nH]3)c1</chem>
300	 <chem>CN1C=CN(C1c2ccc3c(c2)nc4[nH]ccc4n3)C5=CC(OC)=CC(C5CC6CCCC6)N6</chem>
302	 <chem>CNc1cc(C)nc(Nc2ccc(C)c(c2)C(=O)Nc3cc[nH]3)c1</chem>

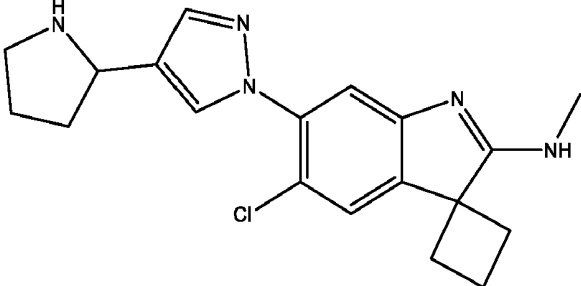
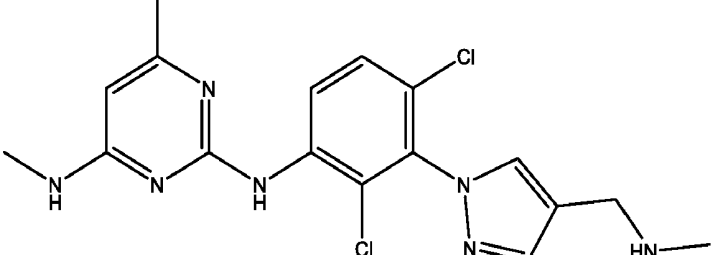
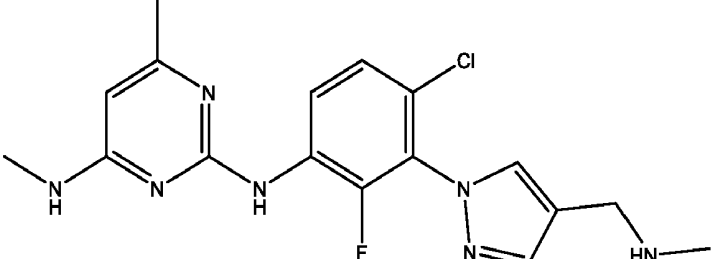
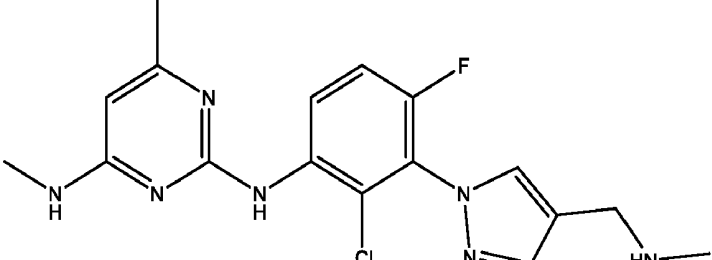
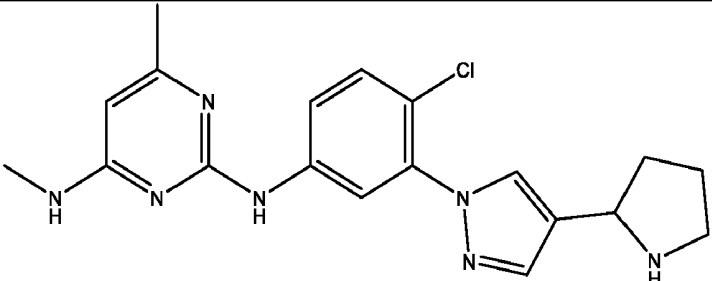
N° de Composto	Estrutura
303	
304	
305	
306	
307	

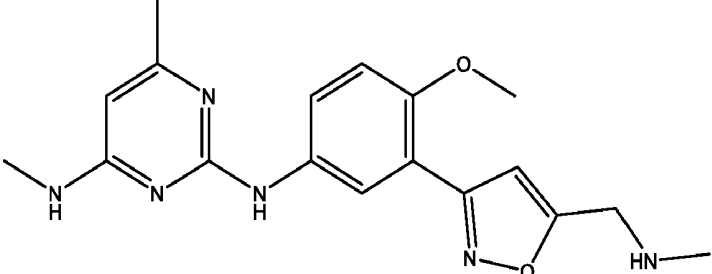
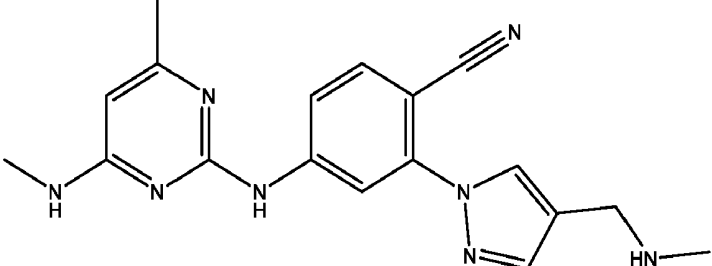
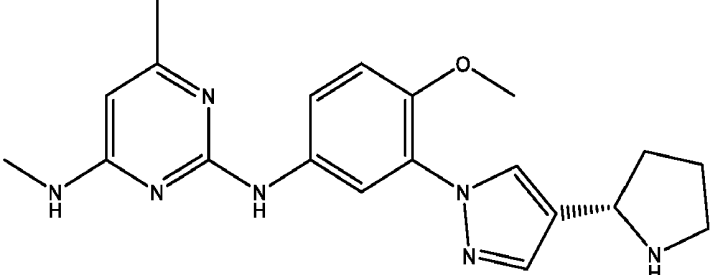
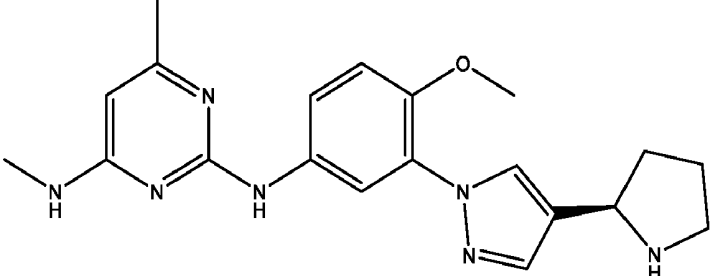
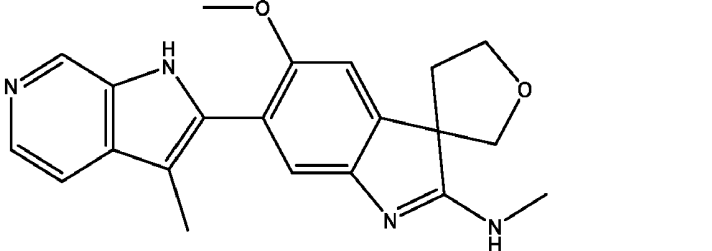
Nº de Composto	Estrutura
308	
309	
310	
311	

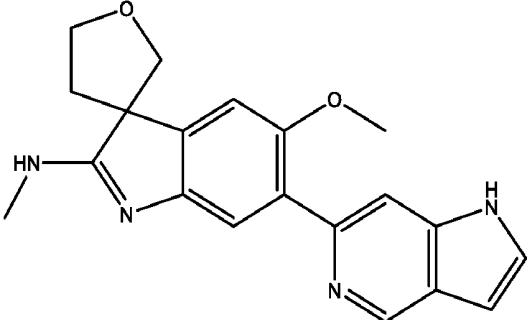
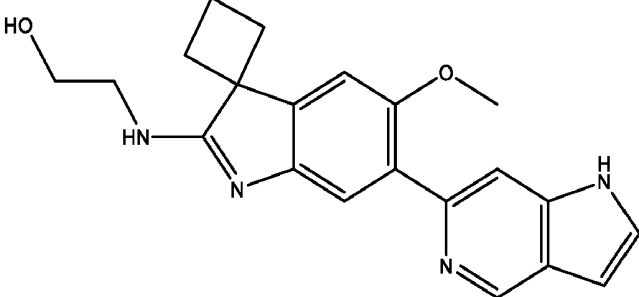
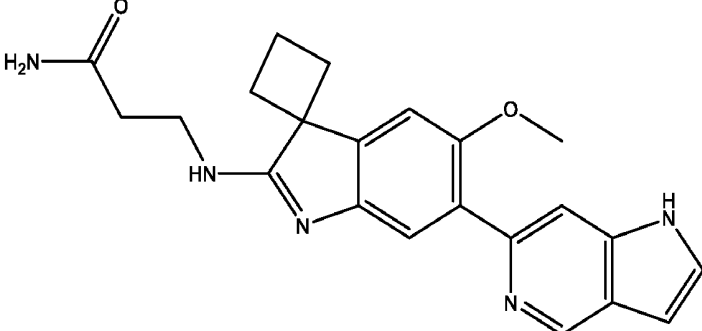
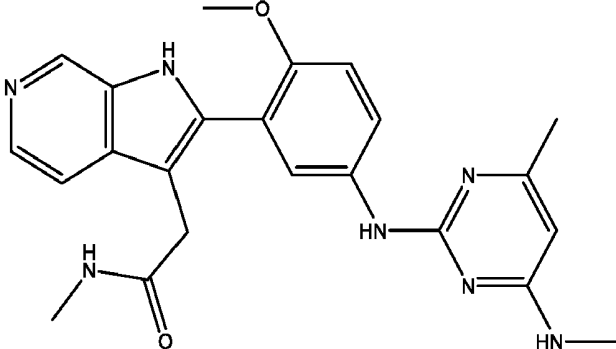
Nº de Composto	Estrutura
313	
314	
315	
316	

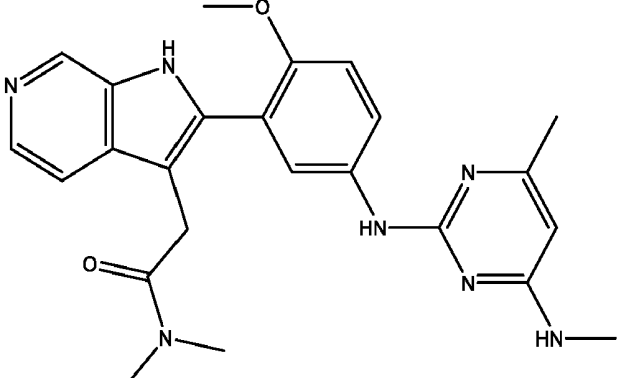
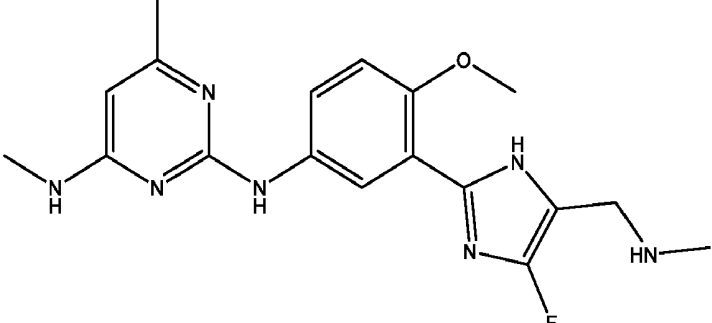
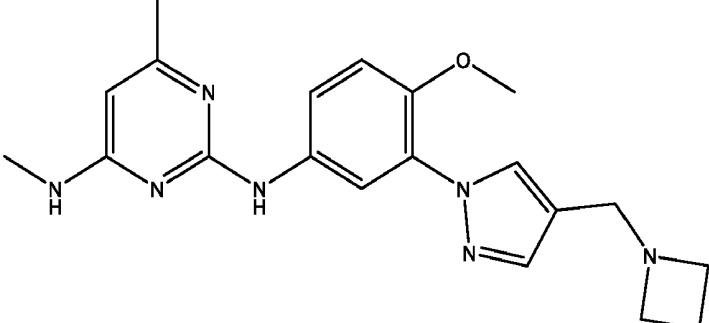
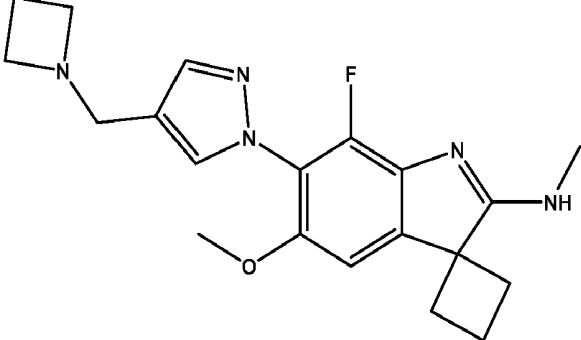
Nº de Composto	Estrutura
317	
318	
319	
320	
321	

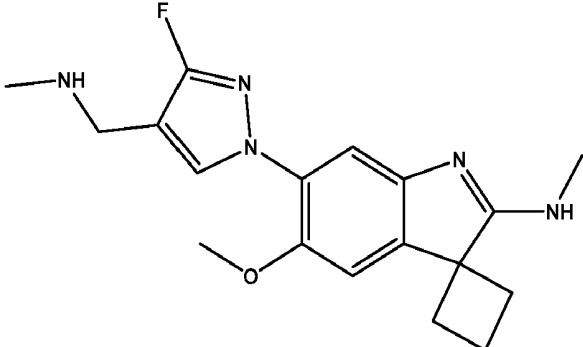
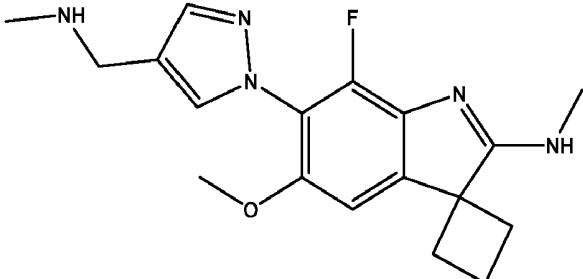
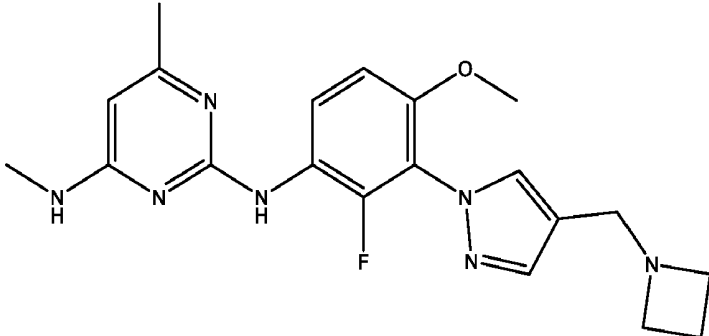
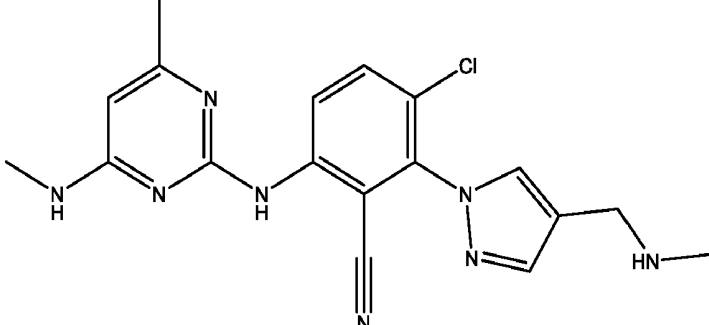
N° de Composto	Estrutura
322	
323	
324	
325	

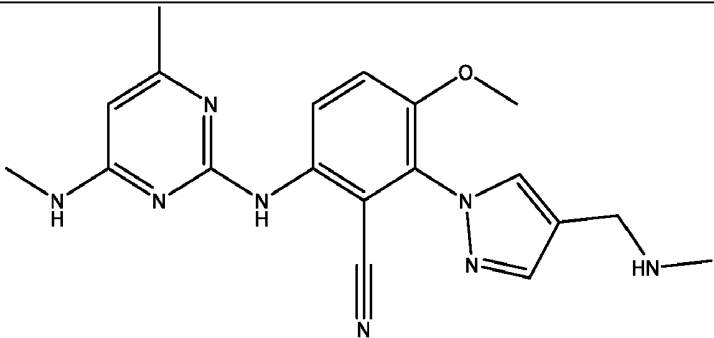
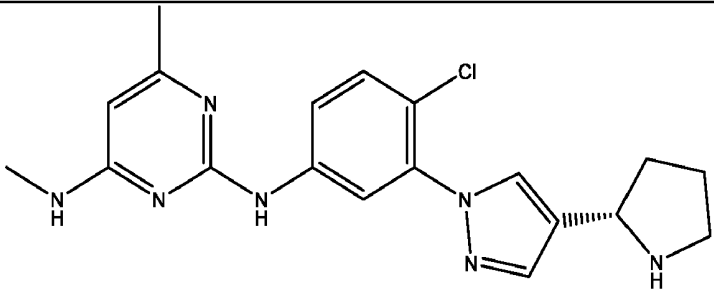
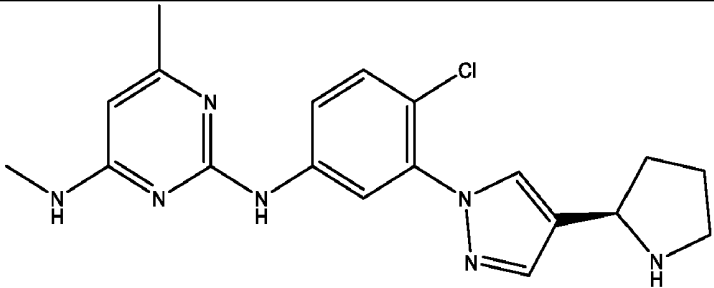
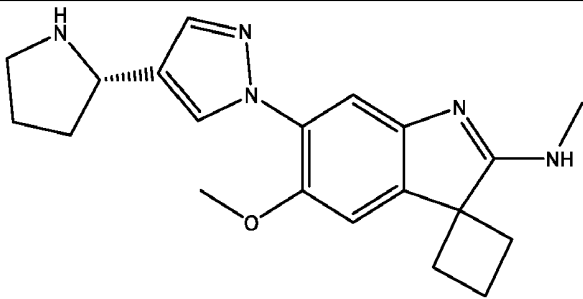
N° de Composto	Estrutura
326	
327	
328	
329	
330	

N° de Composto	Estrutura
331	
332	
333	
334	
335	

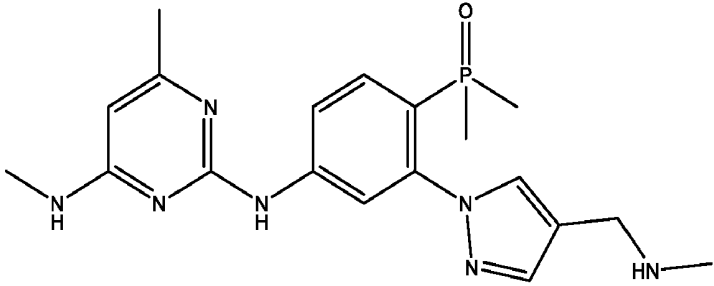
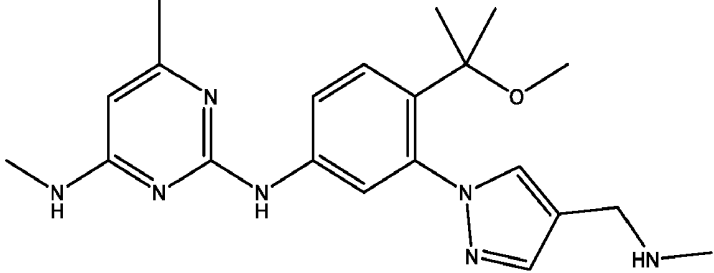
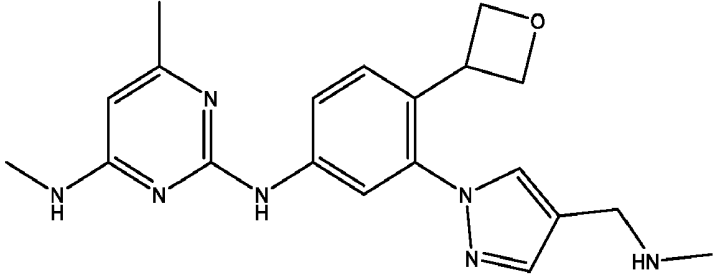
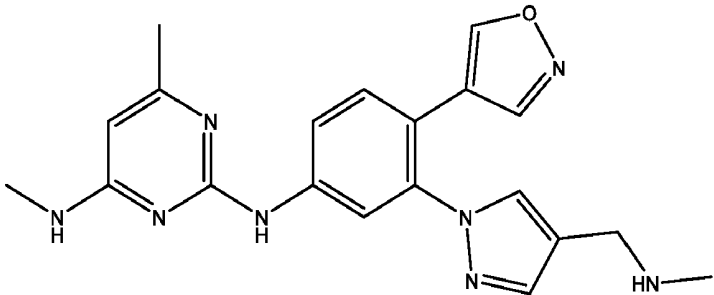
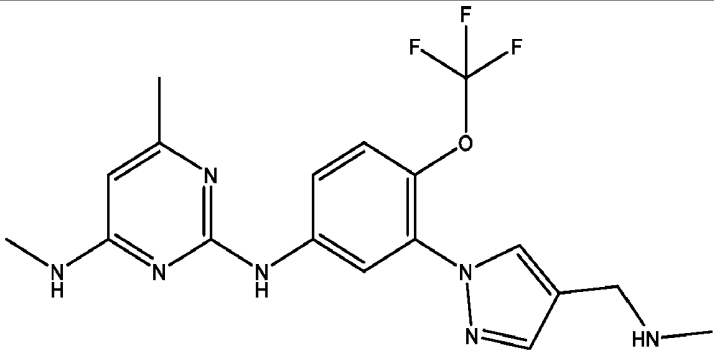
N° de Composto	Estrutura
336	
337	
338	
339	

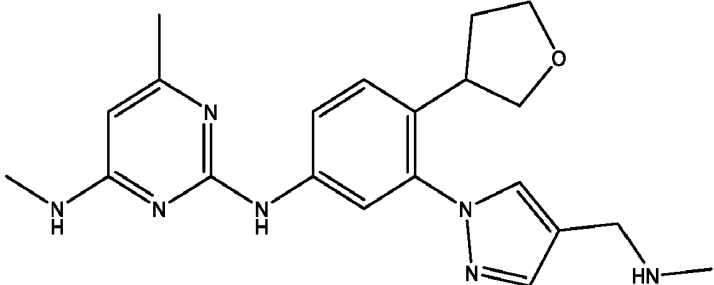
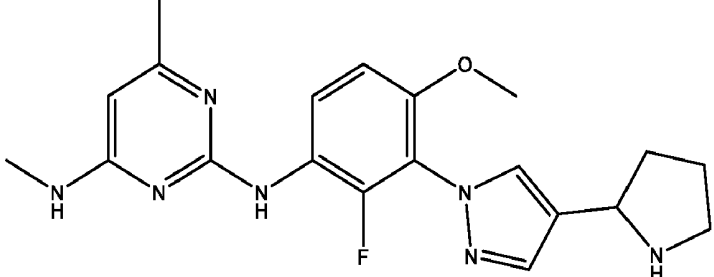
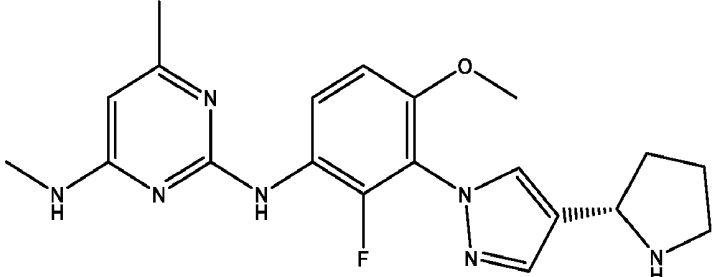
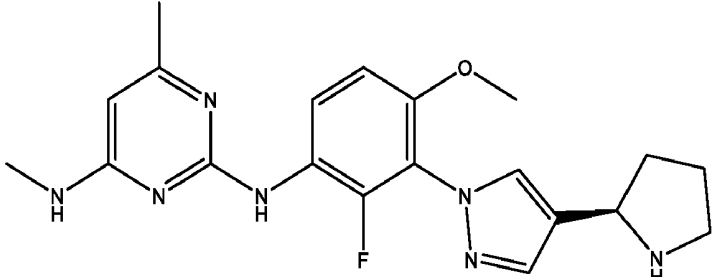
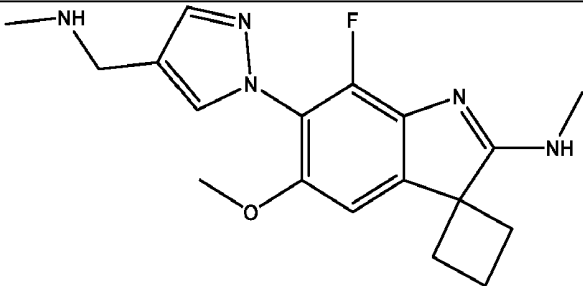
N° de Composto	Estrutura
340	
341	
342	
343	

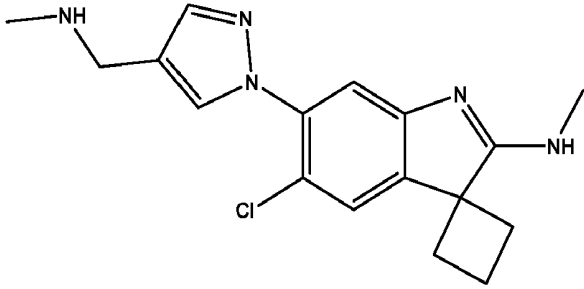
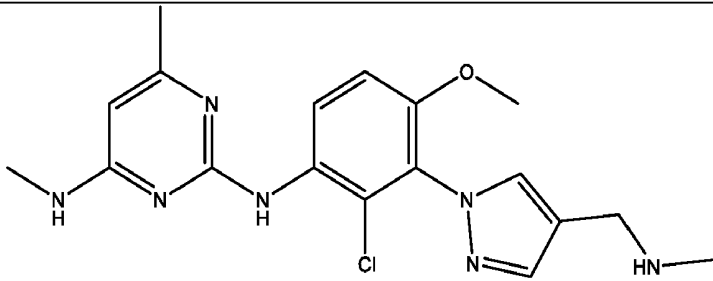
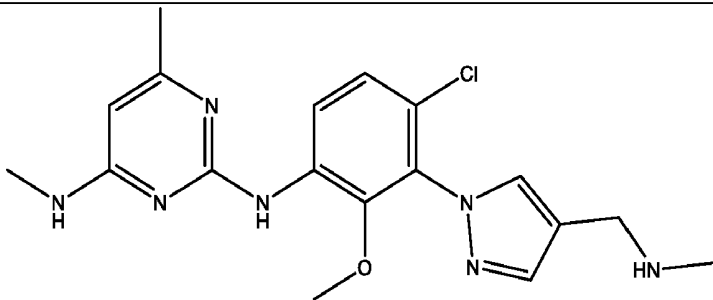
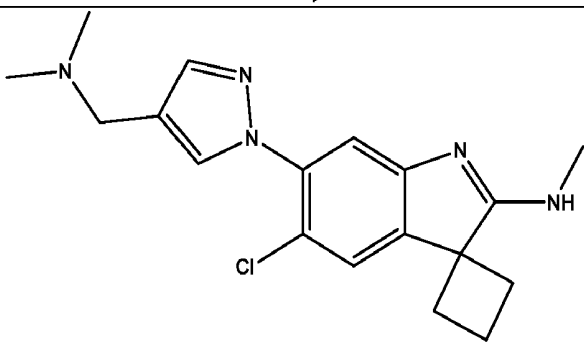
N° de Composto	Estrutura
344	
345	
346	
347	

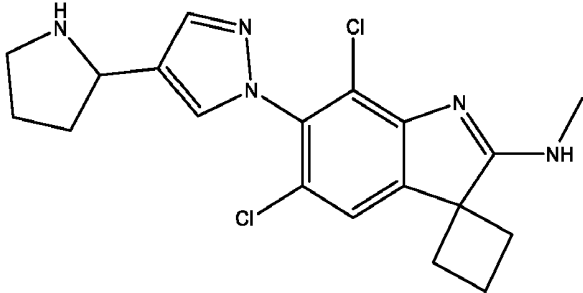
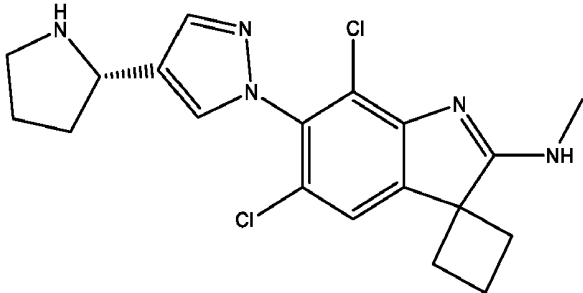
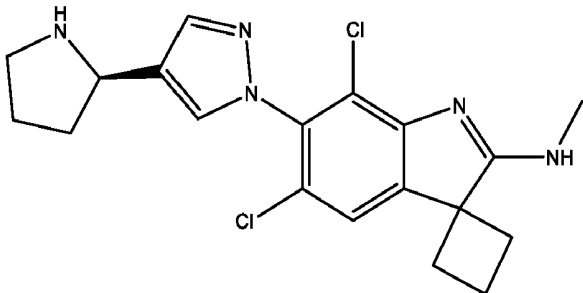
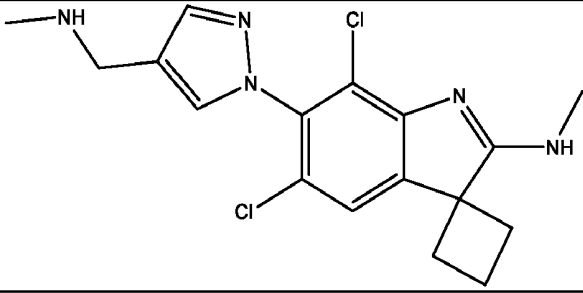
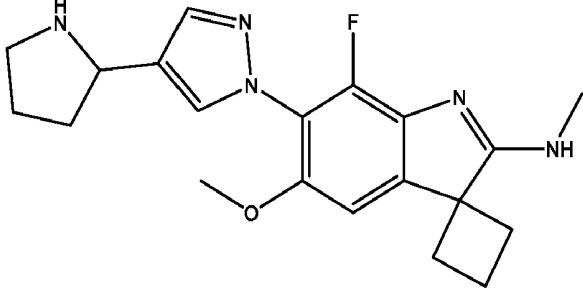
N° de Composto	Estrutura
348	
349	
350	
351	

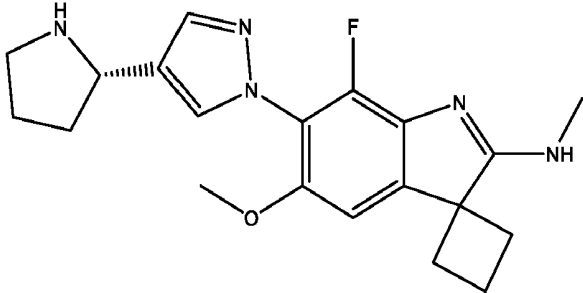
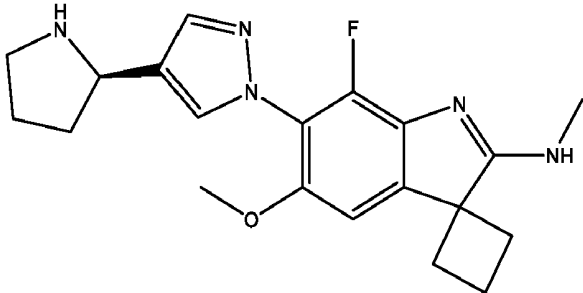
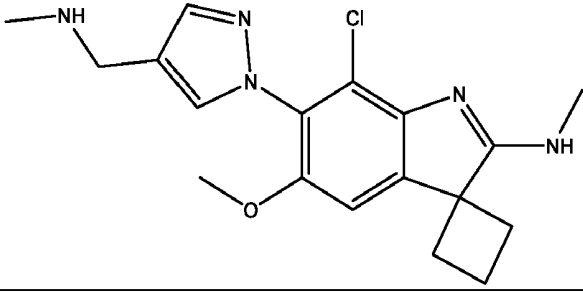
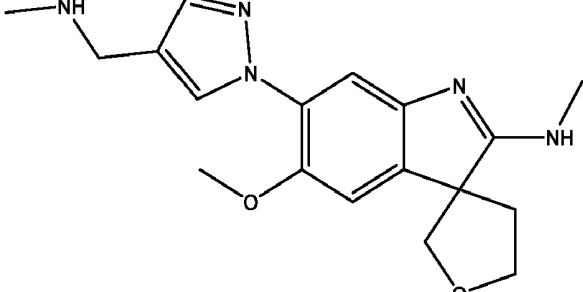
Nº de Composto	Estrutura
352	
353	
354	
355	
356	

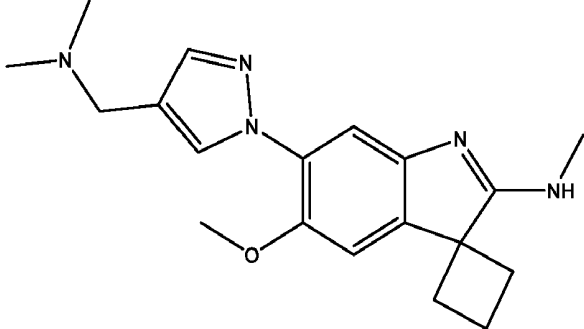
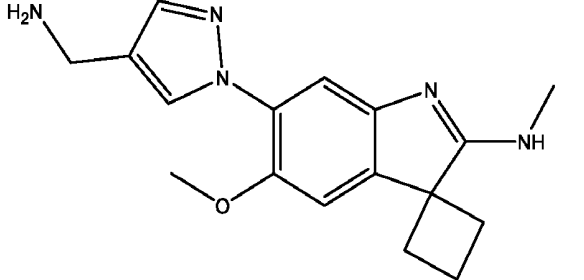
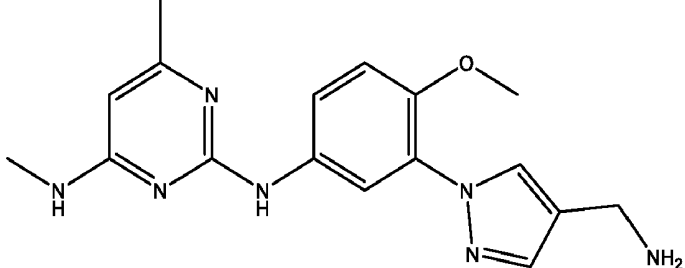
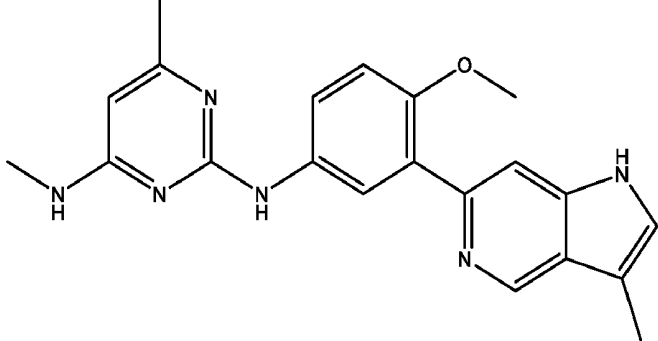
N° de Composto	Estrutura
357	
358	
359	
360	
361	

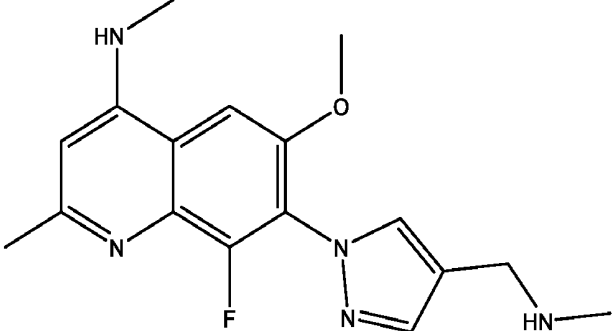
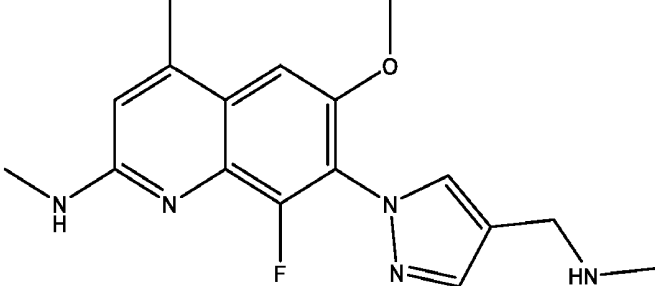
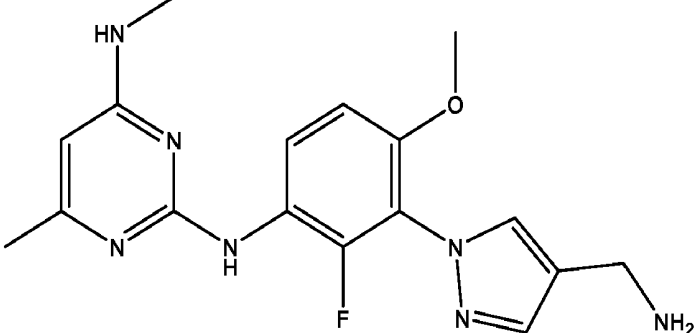
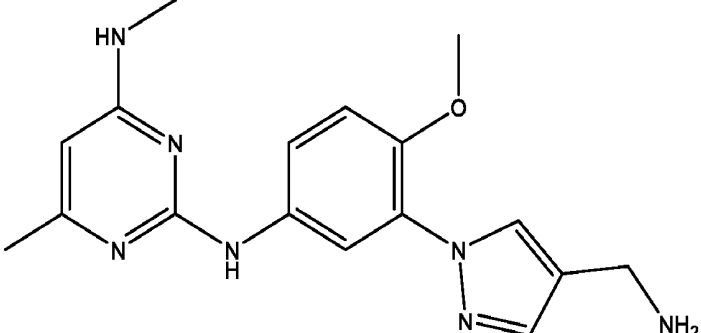
N° de Composto	Estrutura
362	
363	
364	
365	
366	

Nº de Composto	Estrutura
367	 <chem>CN(C)CC1=CN=C(C2=CC=C(C3=CC=C2N3)C(Cl)=C1N4C=CC=C4N5C=CC=C5CN5)C1=CC=CC=C1C1(C)CC1</chem>
368	 <chem>CN(C)CC1=CN=C(C2=CC=C(C3=CC=C2N3)C(Cl)=C1N4C=CC=C4N5C=CC=C5CN5)C1=CC=CC=C1C1(C)CC1</chem>
369	 <chem>CN(C)CC1=CN=C(C2=CC=C(C3=CC=C2N3)C(Cl)=C1N4C=CC=C4N5C=CC=C5CN5)C1=CC=CC=C1C1(C)CC1</chem>
370	 <chem>CN(C)CC1=CN=C(C2=CC=C(C3=CC=C2N3)C(Cl)=C1N4C=CC=C4N5C=CC=C5CN5)C1=CC=CC=C1C1(C)CC1</chem>

Nº de Composto	Estrutura
371	
372	
373	
374	
375	

Nº de Composto	Estrutura
376	
377	
381	
382	

N° de Composto	Estrutura
383	
384	
385	
386	

Nº de Composto	Estrutura
387	
388	
389	
390	

[269] Conforme usado no presente documento,

"alquila", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆ alquila" ou "C₁-C₆ alquila" pretende incluir grupos de hidrocarboneto alifático saturado de

cadeia linear C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆ (linear) e grupos de hidrocarboneto alifático saturado ramificado C₃, C₄, C₅ ou C₆. Em algumas modalidades, C₁-C₆ alquila pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ alquila. Os exemplos de alquila incluem porções químicas que têm de um a seis átomos de carbono, como, mas sem limitação, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, s-pentila ou n-hexila.

[270] Em certas modalidades, uma alquila de cadeia linear ou ramificada tem seis ou menos átomos de carbono (por exemplo, C₁-C₆ para cadeia linear, C₃-C₆ para cadeia ramificada), e em outra modalidade, uma alquila de cadeia linear ou ramificada tem quatro ou menos átomos de carbono.

[271] Conforme usado no presente documento, o termo "cicloalquila" se refere a um sistema mono ou multianel de hidrocarboneto não aromático saturado ou insaturado (por exemplo, anéis fundidos, com ponte ou espiro) que tem 3 a 30 átomos de carbono (por exemplo, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀, ou C₃-C₈). Os exemplos de cicloalquila incluem, mas sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila, e adamantila. O termo "heterocicloalquila" se refere a um sistema de anel monocíclico de 3 a 8 membros não aromático insaturado ou saturado, bicíclico de 7 a 12 membros (anéis fundidos, com ponte ou espiro), ou tricíclico de 11 a 14 membros (anéis fundidos, com ponte ou espiro) que tem um ou mais heteroátomos (como O, N, S, P, ou Se), por exemplo, 1 ou 1 a 2 ou 1 a 3 ou 1 a 4 ou 1 a 5 ou 1 a 6 heteroátomos, ou por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 heteroátomos,

independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, a menos que especificado de outro modo. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, mas sem limitação, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, dioxanila, tetra-hidrofuranila, isoindolinila, indolinila, imidazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, triazolidinila, oxiranila, azetidínila, oxetanila, tietanila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila, tetra-hidropiranila, di-hidropiranila, piranila, morfolinila, tetra-hidrotiopiranila, 1,4-diazepanila, 1,4-oxazepanila, 2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptanila, 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptanila, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanila, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanila, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanila, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanila, 1-oxaspiro[4.5]decanila, 1-azaspiro[4.5]decanila, 3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-isobenzofuran]-ila, 7'H-espiro[ciclo-hexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ila, 3'H-espiro[ciclo-hexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ila, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanila, 3-azabíciclo[3.1.0]hexan-3-ila, 1,4,5,6-tetra-hidropirrólo[3,4-c]pirazolila, 3,4,5,6,7,8-hexa-hidropirido[4,3-d]pirimidinila, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinila, 5,6,7,8-tetra-hidropirido[4,3-d]pirimidinila, 2-azaspiro[3.3]heptanila, 2-metil-2-azaspiro[3.3]heptanila, 2-azaspiro[3.5]nonanila, 2-metil-2-azaspiro[3.5]nonanila, 2-azaspiro[4.5]decanila, 2-metil-2-azaspiro[4.5]decanila, 2-oxa-azaspiro[3.4]octanila, 2-oxa-azaspiro[3.4]octan-6-ila, e semelhantes. No caso de anéis não aromáticos multicíclicos, apenas um dos anéis precisa ser não aromático (*por exemplo*, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila ou 2,3-di-hidroindol).

[272] O termo "alquila opcionalmente substituída" se refere à alquila não substituída ou alquila que tem substituintes designados que substituem um ou mais átomos de hidrogênio em um ou mais carbonos da cadeia principal de hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, arilalcóxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila ou uma porção química aromática ou heteroaromática.

[273] Conforme usado no presente documento, "ligante alquila" ou "ligante alquilenos" pretende incluir grupos de hidrocarboneto alifático bivalente saturado C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆ (linear) de cadeia linear e grupos de hidrocarboneto alifático saturado ramificado C₃, C₄, C₅ ou C₆. Em algumas modalidades, o ligante C₁-C₆ alquilenos pretende incluir grupos de ligante alquilenos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆. Exemplos de ligante alquilenos incluem porções químicas que têm de um a seis átomos de carbono, como, mas sem limitação, metila (-CH₂-), etila (-CH₂CH₂-), n-propila (-CH₂CH₂CH₂-), i-propila (-CHCH₃CH₂-), n-

butila ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), s-butila ($-\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), i-butila ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$), n-pentila ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), s-pentila ($-\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) ou n-hexila ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

[274] "Alquenila" inclui grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e possível substituição às alquilas descritas acima, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla. Em algumas modalidades, o termo "alquenila" inclui grupos alquenila de cadeia linear (*por exemplo*, etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila), e grupos alquenila ramificados.

[275] Em certas modalidades, um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada tem seis ou menos átomos de carbono em sua cadeia principal (*por exemplo*, $\text{C}_2\text{-C}_6$ para cadeia linear, $\text{C}_3\text{-C}_6$ para cadeia ramificada). O termo " $\text{C}_2\text{-C}_6$ " inclui grupos alquenila que contêm dois a seis átomos de carbono. O termo " $\text{C}_3\text{-C}_6$ " inclui grupos alquenila que contêm três a seis átomos de carbono.

[276] O termo "alquenila opcionalmente substituída" se refere a alquenila não substituída ou alquenila que tem substituintes designados que substituem um ou mais átomos de hidrogênio em um ou mais átomos de carbono de cadeia principal de hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, *por exemplo*, alquila, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquilamino,

dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, heterociclila, alquilarila ou uma porção química aromática ou heteroaromática.

[277] "Alquinila" inclui grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e possível substituição às alquilas descritas acima, mas que contêm pelo menos uma ligação tripla. Em algumas modalidades, "alquinila" inclui grupos alquinila de cadeia linear (*por exemplo*, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, decinila), e grupos alquinila ramificados. Em certas modalidades, um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada tem seis ou menos átomos de carbono em sua cadeia principal (*por exemplo*, C₂-C₆ para cadeia linear, C₃-C₆ para cadeia ramificada). O termo "C₂-C₆" inclui grupos alquinila que contêm dois a seis átomos de carbono. O termo "C₃-C₆" inclui grupos alquinila que contêm três a seis átomos de carbono. Conforme usado no presente documento, "ligante C₂-C₆ alquenileno" ou "ligante C₂-C₆ alquinileno" pretende incluir grupos de hidrocarboneto alifático insaturado bivalente de cadeia (linear ou ramificada) C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆. Em algumas modalidades, o ligante C₂-C₆ alquenileno pretende incluir grupos de ligante alquenileno C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆.

[278] O termo "alquinila opcionalmente substituída" se refere a alquinila não substituída ou alquinila que tem substituintes designados que substituem um ou mais átomos

de hidrogênio em um ou mais átomos de carbono de cadeia principal de hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila ou uma porção química aromática ou heteroaromática.

[279] Outras porções químicas opcionalmente substituídas (como cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila opcionalmente substituída) incluem tanto as porções químicas não substituídas quanto as porções químicas que têm um ou mais dos substituintes designados. Em algumas modalidades, a heterocicloalquila substituída inclui aquelas substituídas por um ou mais grupos alquila, como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinila e 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetra-hidropiridinila.

[280] "Arila" inclui grupos com aromaticidade, incluindo sistemas "conjugados" ou multicíclicos com um ou mais anéis aromáticos e não contêm qualquer heteroátomo na estrutura de anel. Os exemplos incluem fenila, naftalenila, etc.

[281] Os grupos "heteroarila" são grupos arila, conforme definido acima, exceto por ter de um a quatro heteroátomos na estrutura de anel, e também podem ser denominados "heterociclos arila" ou "heteroaromáticos". Conforme usado no presente documento, o termo "heteroarila" destina-se a incluir um anel monocíclico de 5, 6 ou 7 membros estável ou heterocíclico aromático bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 membros que consistem em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, *por exemplo*, 1 ou 1 a 2 ou 1 a 3 ou 1 a 4 ou 1 a 5 ou 1 a 6 heteroátomos, ou, *por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 heteroátomos, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, N ou NR, em que R é H ou outros substituintes, conforme definido). Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (*isto é*, N→O e S(O)_p, em que p = 1 ou 2). Deve ser observado que o número total de átomos de S e O no heterociclo aromático não é maior do que 1.

[282] Exemplos de grupos heteroarila incluem pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e semelhantes.

[283] Adicionalmente, os termos "arila" e "heteroarila" incluem grupos arila e heteroarila multicíclicos, *por exemplo*, tricíclico, bicíclico, *por exemplo*, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, indolizina.

[284] O anel de cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila pode ser substituído em uma ou mais posições de anel (por exemplo, o carbono de formação de anel ou heteroátomo, como N) com tais substituintes, conforme descrito acima, por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alcóxi, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, alquilaminocarbonila, aralquilaminocarbonila, alquenilaminocarbonila, alquilcarbonila, arilcarbonila, aralquilcarbonila, alquenilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquiltiocarbonila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoila e ureido), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção química aromática ou heteroaromática. Os grupos arila e heteroarila também podem ser fundidos ou colocados em ponte com anéis alicíclicos ou heterocíclicos, os quais não são aromáticos de modo a formar um sistema multicíclico (por exemplo, tetralina, metilenodioxifenila, como benzo[d][1,3]dioxol-5-ila).

[285] Conforme usado no presente documento, "carbociclo" ou "anel carbocíclico" pretende incluir qualquer anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico estável que tem o número especificado de carbonos, qualquer um dos quais pode ser saturado, insaturado ou aromático. Carbociclo inclui

cicloalquila e arila. Em algumas modalidades, um C₃-C₁₄ carbociclo pretende incluir um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico que tem 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono. Exemplos de carbociclos incluem, mas sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila, ciclo-heptenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, adamantila, ciclo-octila, ciclo-octenila, ciclo-octadienila, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila e tetra-hidronaftila. Anéis em ponte também são incluídos na definição de carbociclo, incluindo, por exemplo, [3.3.0]biciclo-octano, [4.3.0]biciclononano e [4.4.0]biciclododecano e [2.2.2]biciclo-octano. Um anel em ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. Em uma modalidade, os anéis em ponte são um ou dois átomos de carbono. Nota-se que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel está em ponte, os substituintes recitados para o anel também podem estar presentes na ponte. Os anéis fundidos (por exemplo, naftila, tetra-hidronaftila) e espiro também são incluídos.

[286] Conforme usado no presente documento, "heterociclo" ou "grupo heterocíclico" inclui qualquer estrutura de anel (saturado, insaturado ou aromático) que contém pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo, 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O e S). Heterociclo inclui heterocicloalquila e heteroarila. Exemplos de heterociclos incluem, mas sem limitação, morfolina, pirrolidina, tetra-hidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetra-hidropirano, azetidina, e tetra-hidrofurano.

[287] Exemplos de grupos heterocíclicos incluem, mas sem limitação, acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolinila, carbazolila, 4*aH*-carbazolila, carbolinila, cromanila, cremenila, cinolinila, deca-hidroquinolinila, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinila, di-hidrofuro[2,3-*b*]tetra-hidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1*H*-indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3*H*-indolila, isatinoila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isoxazolila, metilenodioxifenila (por exemplo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ila), morfolinila, naftiridinila, octa-hidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazol5(4*H*)-ona, oxazolidinila, oxazolila, oxindolila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, 4-piperidonila, piperonila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, pirido-oxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2*H*-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4*H*-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, tetrazolila, 6*H*-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila,

1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tienotiazolila, tieno-oxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila.

[288] O termo "substituído", conforme usado no presente documento, significa que quaisquer um ou mais átomos de hidrogênio no átomo designado são substituídos por uma seleção dos grupos indicados, visto que a valência normal do átomo designado não é excedida, e que a substituição resulta num composto estável. Quando um substituinte é oxo ou ceto (*isto é*, =O), então, 2 átomos de hidrogênio no átomo são substituídos. Os substituintes ceto não estão presentes em porções químicas aromáticas. As ligações duplas de anel, conforme usado no presente documento, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos de anel adjacentes (por exemplo, C=C, C=N ou N=N). "Composto estável" e "estrutura estável" pretendem indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura de reação, e a formulação em um agente terapêutico eficaz.

[289] O termo "opcionalmente substituído," conforme usado no presente documento, significado que não é substituído (por exemplo, nenhum dos um ou mais átomos de hidrogênio na variável designada é substituído por qualquer outro grupo) ou é substituído (por exemplo, quaisquer um ou mais átomos de hidrogênio na variável designada são substituídos por uma seleção dos grupos indicados, visto que a valência normal do átomo designado não é excedida, e que a substituição resulta num composto estável).

[290] Quando uma ligação a um substituinte é mostrada como cruzando uma ligação que conecta dois átomos em um anel, então, tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicar o átomo por meio do qual tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma dada fórmula, então, tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal fórmula. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis, mas apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[291] Quando qualquer variável (*por exemplo*, R) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em qualquer outra ocorrência. Desse modo, em algumas modalidades, se um grupo demonstra ser substituído por 0 a 2 porções químicas R, então, o grupo pode ser opcionalmente substituído por até duas porções químicas R e R em cada ocorrência é selecionado independentemente da definição de R. Adicionalmente, as combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis, mas apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[292] O termo "hidróxi" ou "hidroxila" inclui grupos com um -OH ou -O⁻.

[293] Conforme usado no presente documento, "halo" ou "halogênio" se refere a flúor, cloro, bromo e iodo. O termo "per-halogenado" se refere geralmente a uma parte em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. O termo "haloalquila" ou "haloalcoxila" se refere a uma alquila ou alcoxila substituída por um ou mais átomos de halogênio.

[294] O termo "carbonila" inclui compostos e porções químicas que contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de oxigênio. Exemplos de porções químicas que contêm uma carbonila incluem, mas sem limitação, aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anidridos, etc.

[295] O termo "carboxila" se refere a -COOH ou seu éster de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila.

[296] "Acila" inclui porções químicas que contêm o radical acila (R-C(O)-) ou um grupo carbonila. "Acila substituída" inclui grupos acila em que um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por, por exemplo, grupos alquila, grupos alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila ou uma porção química aromática ou heteroaromática.

[297] "Aroila" inclui porções químicas com uma porção química arila ou heteroaromática ligada a um grupo carbonila. Exemplos de grupos aroila incluem fenilcarbóxi, naftil carbóxi, etc.

[298] "Alkoxialquila", "alquilaminoalquila", e "tioalcoxialquila" incluem grupos alquila, conforme descrito acima, em que átomos oxigênio, nitrogênio ou enxofre substituem um ou mais átomos de carbono de cadeia principal de hidrocarboneto.

[299] O termo "alcóxi" ou "alcoxila" inclui alquila substituída e não substituída, grupos alquenila e alquinila covalentemente ligados a um átomo de oxigênio. Exemplos de grupos alcóxi ou radicais alcoxila incluem, mas sem limitação, grupos metóxi, etóxi, isopropilóxi, propóxi, butóxi e pentóxi. Exemplos de grupos alcóxi substituídos incluem grupos alcóxi halogenados. Os grupos alcóxi podem ser substituídos por grupos, como alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxycarbonilóxi, ariloxycarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxycarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidríla, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila ou porções químicas aromáticas ou heteroaromáticas. Exemplos de grupos alcóxi substituídos por halogênio incluem, mas sem limitação, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, clorometóxi, diclorometóxi e triclorometóxi.

[300] O termo "éter" ou "alcóxi" inclui compostos ou porções químicas que contêm um oxigênio ligado a dois átomos de carbono ou heteroátomos. Em algumas modalidades, o termo inclui "alcoxialquila", o qual se refere a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila covalentemente ligado a um átomo de oxigênio que é covalentemente ligado a um grupo alquila.

[301] O termo "éster" inclui compostos ou porções químicas que contêm um carbono ou um heteroátomo ligado a um átomo de oxigênio que é ligado ao carbono de um grupo carbonila. O termo "éster" inclui grupos alcóxicarbóxi como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, butoxicarbonila, pentoxicarbonila, etc.

[302] O termo "tioalquila" inclui compostos ou porções químicas que contêm um grupo alquila conectado a um átomo de enxofre. Os grupos tioalquila podem ser substituídos por grupos, como alquila, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, carboxiácido, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoila e ureido), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou um porções químicas aromáticas ou heteroaromáticas.

[303] O termo "tiocarbonila" ou "tiocarbóxi" inclui compostos e porções químicas que contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de enxofre.

[304] O termo "tioéter" inclui porções químicas que contêm um átomo de enxofre ligado a dois átomos de carbono ou heteroátomos. Exemplos de tioéteres incluem, mas sem limitação, alquiltioalquilas, alquiltioalquenilas e alquiltioalquinilas. O termo "alquitioalquilas" inclui partes com um grupo alquila, alquenila ou alquinila ligado a um átomo de enxofre que é ligado a um grupo alquila. De modo similar, o termo "alquitioalquenilas" se refere a partes em que um grupo alquila, alquenila ou alquinila é ligado a um átomo de enxofre que é covalentemente ligado a um grupo alquenila; e alquitioalquinilas" se refere a partes em que um grupo alquila, alquenila ou alquinila é ligado a um átomo de enxofre que é covalentemente ligado a um grupo alquinila.

[305] Conforme usado no presente documento, "amina" ou "amino" se refere a $-NH_2$. "Alquilamino" inclui grupos de compostos em que o nitrogênio de $-NH_2$ é ligado a pelo menos um grupo alquila. Exemplos de grupos alquilamino incluem benzilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc. "Dialquilamino" inclui grupos em que o nitrogênio de $-NH_2$ é ligado a dois grupos alquila. Exemplos de grupos dialquilamino incluem, mas sem limitação, dimetilamino e dietilamino. "Arilamino" e "diarilamino" incluem grupos em que o nitrogênio é ligado a pelo menos um ou dois grupos arila, respectivamente. "Aminoarila" e "aminoarilóxi" se referem a arila e arilóxi substituído por amino. "Alquilarilamino," "alquilaminoarila" ou "arilaminoalquila" se refere a um grupo amino que é ligado a pelo

menos um grupo alquila e pelo menos um grupo arila. "Alcaminoalquila" se refere a um grupo alquila, alquenila ou alquinila ligado a um átomo de nitrogênio que é também ligado a um grupo alquila. "Acilamino" inclui grupos em que o nitrogênio é ligado a um grupo acila. Exemplos de acilamino incluem, mas sem limitação, grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoila e ureído.

[306] O termo "amida" ou "aminocarbóxi" inclui compostos ou porções químicas que contêm um átomo de nitrogênio que é ligado ao carbono de um grupo carbonila ou tiocarbonila. O termo inclui grupos "alcaminocarbóxi" que incluem grupos alquila, alquenila ou alquinila ligados a um grupo amino que é ligado ao carbono de um grupo carbonila ou tiocarbonila. Isso também inclui grupos "arilaminocarbóxi" que incluem porções químicas arila ou heteroarila ligadas a um grupo amino que é ligado ao carbono de um grupo carbonila ou tiocarbonila. Os termos "alquilaminocarbóxi", "alquenilaminocarbóxi", "alquinilaminocarbóxi" e "arilaminocarbóxi" incluem porções químicas em que partes de alquila, alquenila, alquinila e arila, respectivamente, são ligadas a um átomo de nitrogênio que é, por sua vez, ligado ao carbono de um grupo carbonila. Amidas podem ser substituídas por substituintes, como alquila de cadeia linear, alquila ramificada, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo. Os substituintes em grupos amida podem ser adicionalmente substituídos.

[307] Os compostos da presente revelação que contêm nitrogênios podem ser convertidos em N-óxidos por tratamento com um agente oxidante (*por exemplo*, ácido 3-cloroperoxibenzoico

(*m*CPBA) e/ou peróxidos de hidrogênio) para proporcionar outros compostos da presente revelação. Desse modo, todos os compostos que contêm nitrogênio mostrados e reivindicados são considerados, quando permitido por valência e estrutura, como incluindo tanto o composto conforme mostrado quanto seu derivado de N-óxido (que pode ser designado como $N \rightarrow O$ ou N^+-O^-). Adicionalmente, em outros casos, os nitrogênios nos compostos da presente revelação podem ser convertidos em compostos de N-hidróxi ou N-alcóxi. Em algumas modalidades, os compostos de N-hidróxi podem ser preparados por oxidação da amina parental por um agente oxidante, como *m*-CPBA. Todos os compostos que contêm nitrogênio mostrados e reivindicados também são considerados, quando permitido por valência e estrutura, para cobrir tanto o composto conforme mostrado quanto seus derivados de N-hidróxi (*isto é*, N-OH) e N-alcóxi (*isto é*, N-OR, em que R é C₁-C₆ alquila substituída ou não substituída, C₁-C₆ alquenila, C₁-C₆ alquinila, carbociclo de 3 a 14 membros ou heterociclo de 3 a 14 membros).

[308] No presente relatório descritivo, a fórmula estrutural do composto representa um certo isômero para conveniência em alguns casos, mas a presente revelação inclui todos os isômeros, como isômeros geométricos, isômeros óticos com base em um carbono assimétrico, estereoisômeros, tautômeros, e semelhantes, em que é entendido que nem todos os isômeros podem ter o mesmo nível de atividade. Além disso, um polimorfismo cristalino pode estar presente para os compostos representados pela fórmula. É observado que qualquer forma cristalina, mistura

de forma cristalina ou anidrido ou hidrato do mesmo está incluído no escopo da presente revelação.

[309] "Isomerismo" significa compostos que têm fórmulas moleculares idênticas, mas diferem na sequência de ligação de seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço. Isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Estereoisômeros que não são imagens espelhadas um do outro são denominados "diastereoisômeros" e estereoisômeros que são imagens espelhadas não sobrepostas um do outro são denominados "enantiômeros" ou, por vezes, isômeros ópticos. Uma mistura que contém quantidades iguais de formas individuais enantioméricas de quiralidade oposta é denominada "mistura racêmica".

[310] Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é denominado "centro quiral."

[311] "Isômero quiral" significa um composto com pelo menos um centro quiral. Compostos com mais do que um centro quiral podem existir como um diastereômero individual ou como uma mistura de diastereômeros, denominada "mistura diastereomérica". Quando um centro quiral está presente, um estereoisômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta (R ou S) desse centro quiral. A configuração absoluta se refere à disposição no espaço dos substituintes fixados ao centro quiral. Os substituintes ligados ao centro quiral sob consideração são classificados de acordo com *Sequence Rule* de Cahn, Ingold e Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn et

al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[312] "Isômero geométrico" significa os diastereômeros que devem a sua existência à rotação impedida em torno de ligações duplas ou um ligante cicloalquila (por exemplo, 1,3-ciclobutila). Essas configurações são diferenciadas em seus nomes pelos prefixos *cis* e *trans*, ou *Z* e *E*, que indicam que os grupos estão no mesmo ou em lado oposto da ligação dupla na molécula de acordo com as regras de Cahn-Ingold-Prelog.

[313] Deve ser entendido que os compostos da presente revelação podem ser representados como isômeros quirais diferentes ou isômeros geométricos. Também deve ser entendido que quando os compostos têm formas isoméricas quirais ou isoméricas geométricas, pretende-se que todas as formas isoméricas sejam incluídas no escopo da presente revelação, e a nomeação dos compostos não exclui quaisquer formas isoméricas, entendendo-se que nem todos os isômeros podem ter o mesmo nível de atividade.

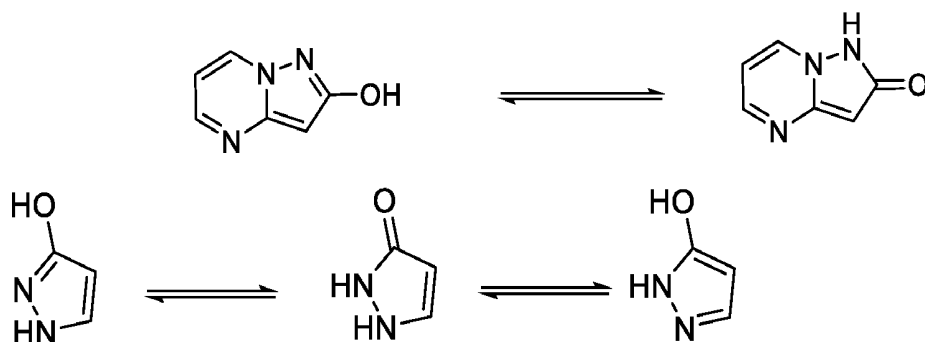
[314] Adicionalmente, as estruturas e outros compostos discutidos nessa revelação incluem todos os isômeros atrópicos dos mesmos, em que é entendido que nem todos os isômeros atrópicos podem ter o mesmo nível de atividade. "Isômeros atrópicos" são um tipo de estereoisômero em que os átomos de dois isômeros são dispostos diferentemente em espaço. Os isômeros atrópicos devem a sua existência a uma rotação restrita causada por impedimento de rotação de grupos grandes em torno de uma ligação central. Tais isômeros atrópicos existem tipicamente como uma mistura, entretanto, como resultado de avanços recentes nas

técnicas cromatográficas, foi possível separar misturas de dois isômeros atrópicos em casos selecionados.

[315] "Tautômero" é um de dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio, e é prontamente convertido de uma forma isomérica em outra. Esta conversão resulta na migração formal de um átomo de hidrogênio, acompanhada de uma troca de ligações duplas conjugadas adjacentes. Os tautômeros existem como uma mistura de um conjunto tautomérico em solução. Em soluções em que a tautomerização é possível, um equilíbrio químico dos tautômeros será alcançado. A razão exata dos tautômeros depende de diversos fatores, incluindo temperatura, solvente e pH. O conceito de tautômeros que são interconvertíveis por tautomerização é chamado tautomerismo.

[316] Dos vários tipos de tautomerismo que são possíveis, dois são comumente observados. Em tautomerismo de ceto-enol, um deslocamento simultâneo de elétrons e um átomo de hidrogênio ocorre. O tautomerismo de cadeia de anel surge como resultado do grupo aldeído (-CHO) em uma molécula de cadeia de açúcar reagir com um dos grupos hidróxi (-OH) na mesma molécula para gerar uma forma cíclica (de formato de anel), conforme exibido por glicose.

[317] Os pares tautoméricos comuns são: tautomerismo de cetona-enol, amida-nitrila, lactam-lactima, amida-ácido imídico em anéis heterocíclicos (*por exemplo*, em nucleobases como guanina, timina e citosina), imina-enamina e enamina-enamina. Exemplos de tautomerismo lactam-lactima conforme mostrado abaixo.



[318] Deve ser entendido que os compostos da presente revelação podem ser representados como tautômeros diferentes. Também deve ser entendido que, quando compostos têm formas tautoméricas, todas as formas tautoméricas pretendem ser incluídas no escopo da presente revelação, e em que a nomeação dos compostos não exclui qualquer forma de tautômero. Será entendido que certos tautômeros podem ter um nível mais alto de atividade do que outros.

[319] O termo "polimorfos de cristal", "polimorfos" ou "formas de cristal" significam estruturas de cristal em que um composto (ou um sal ou solvato do mesmo) pode se cristalizar em disposições de retículo cristalino diferentes, todas as quais têm a mesma composição elementar. As formas cristalinas diferentes têm padrões de difração de raios X, espectros infravermelho, pontos de fusão, dureza de densidade, formato cristalino, propriedades ópticas e elétricas, estabilidade e solubilidade. O solvente de recristalização, taxa de cristalização, temperatura de armazenamento e outros fatores podem fazer com que uma forma cristalina seja dominante. Os polimorfos cristalinos dos compostos podem ser preparados por cristalização sob condições diferentes.

[320] Os compostos de qualquer Fórmula descrita no presente documento incluem os compostos em si, assim como seus sais, e seus solvatos, se aplicável. Um sal, por exemplo, pode ser formado entre um ânion e um grupo positivamente carregado (por exemplo, amino) em um composto de benzeno substituído. Ânions adequados incluem cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanossulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartarato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenossulfonato e acetato (por exemplo, trifluoroacetato). O termo "ânion farmaceuticamente aceitável" se refere a um ânion adequado para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Do mesmo modo, também pode ser formado um sal entre um cátion e um grupo negativamente carregado (por exemplo, carboxilato) em um composto de benzeno substituído. Cátions adequados incluem íon de sódio, íon de potássio, íon de magnésio, íon de cálcio e um cátion de amônio, como íon de tetrametilamônio. Os compostos de benzeno substituídos incluem também aqueles sais que contêm átomos de nitrogênio quaternário.

[321] Adicionalmente, os compostos da presente revelação, por exemplo, os sais dos compostos, podem existir em forma hidratada ou não hidratada (a anidra) ou como solvatos com outras moléculas de solvente. Os exemplos não limitantes de hidratos incluem mono-hidratos, di-hidratos, etc. Os exemplos não limitantes de solvatos incluem solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

[322] "Solvato" significa formas de adição de solvente que contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Alguns compostos têm uma tendência de reter uma razão molar fixada de moléculas de solvente no estado sólido cristalino, formando, desse modo, um solvato. Se o solvente é água, o solvato formado é um hidrato; e se o solvente é álcool, o solvato formado é um alcoolato. Os hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma molécula da substância na qual a água retém seu estado molecular como H₂O.

[323] Conforme usado no presente documento, o termo "análogo" se refere a um composto químico que é estruturalmente similar a outro, mas difere levemente em composição (como na substituição de um átomo por um átomo de um elemento diferente ou na presença de um grupo funcional particular, ou a substituição de um grupo funcional por outro grupo funcional). Assim sendo, um análogo é um composto que é similar ou comparável em função e aparência, mas não em estrutura ou origem, ao composto referenciado.

[324] Conforme definido no presente documento, o termo "derivado" se refere a compostos que têm uma estrutura de núcleo comum, e são substituídos por vários grupos conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, todos os compostos representados pela Fórmula (II) são compostos bi-heterocíclicos substituídos, e têm Fórmula (II) como um núcleo comum.

[325] O termo "bioisóstero" se refere a um composto que resulta da troca de um átomo ou de um grupo de átomos com

outro átomo ou grupo de átomos amplamente similares. O objetivo de uma substituição bioisostérica é criar um composto novo com propriedades biológicas similares ao composto parental. A substituição bioisostérica pode ter base físico-química ou topológica. Exemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluem, mas sem limitação, acil sulfonimidas, tetrazóis, sulfonatos e fosfonatos. Consultar, *por exemplo*, Patani e LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3.147 a 3.176, 1996.

[326] A presente revelação pretende incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Os isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. A título de exemplo geral e sem limitação, os isótopos de hidrogênio incluem o trítio e o deutério, e os isótopos de carbono incluem o C-13 e o C-14.

[327] Conforme usado no presente documento, as expressões "um ou mais de A, B, ou C," "um ou mais A, B, ou C," "um ou mais de A, B, e C," "um ou mais A, B, e C," "selecionado a partir do grupo que consiste em A, B, e C", "selecionado a partir de A, B, e C", e semelhantes são usadas intercambiavelmente e todas se referem a uma seleção de um grupo que consiste em A, B, e/ou C, isto é, um ou mais As, um ou mais Bs, um ou mais Cs, ou qualquer combinação dos mesmos, a menos que indicado de outro modo.

[328] A presente revelação fornece métodos para a síntese dos compostos de qualquer uma das Fórmulas descritas no presente documento. A presente revelação também fornece métodos detalhados para a síntese de vários compostos revelados da

presente revelação de acordo com os esquemas a seguir, assim como aqueles mostrados nos Exemplos.

[329] Ao longo da descrição, em que as composições são descritas como tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos, é contemplado que as composições também consistem essencialmente em ou consistem nos componentes recitados. De modo similar, quando os métodos ou processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas de processo específicas, os processos também consistem essencialmente em ou consistem nas etapas de processamento recitadas. Adicionalmente, deve ser entendido que a ordem de etapas ou ordem para realizar certas ações é imaterial enquanto a invenção permanecer operável. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

[330] Os processos sintéticos da revelação podem tolerar uma ampla variedade de grupos funcionais, portanto, vários materiais iniciais substituídos podem ser usados. Os processos fornecem geralmente o composto final desejado no ou próximo do final do processo global, embora possa ser desejável, em certos casos, converter ainda mais o composto em um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[331] Os compostos da presente revelação podem ser preparados em uma variedade de maneiras com o uso de materiais iniciais comercialmente disponíveis, compostos conhecidos na literatura, ou de intermediários prontamente preparados, empregando-se métodos sintéticos e procedimentos padrão conhecidos por versados na técnica, ou que serão evidentes para o artesão versado na técnica em luz dos ensinamentos no presente

documento. Os métodos e os procedimentos sintéticos padrão para o preparo de moléculas orgânicas e transformações e manipulações de grupo funcional podem ser obtidos a partir da literatura científica relevante ou a partir de textos padrão no campo. Embora não limitados a uma ou várias fontes, textos clássicos como Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edição, John Wiley & Sons: Nova Iorque, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser e M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); e L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), incorporados ao presente documento a título de referência, são livros de referência úteis e reconhecidos de síntese orgânica conhecidos pelos versados na técnica. As descrições de métodos sintéticos a seguir destinam-se a ilustrar, mas sem limitação, procedimentos gerais para a preparação de compostos da presente revelação.

[332] Os compostos da presente revelação podem ser convenientemente preparados por uma variedade de métodos familiares àqueles versados na técnica. Os compostos dessa revelação que têm qualquer uma das Fórmulas descritas no presente documento podem ser preparados de acordo com os procedimentos ilustrados nos Esquemas 1 a 4 abaixo, a partir de materiais iniciais comercialmente disponíveis ou materiais iniciais que podem ser preparados com o uso de procedimentos de literatura. Certas variáveis (como R⁶ e R⁷) em Esquemas 1 a 4 são conforme

definido em qualquer Fórmula descrita no presente documento, a menos que especificado de outro modo.

[333] Uma pessoa de habilidade comum na técnica observará que, durante as sequências de reação e esquemas sintéticos descritos no presente documento, a ordem de certas etapas pode ser mudada, como a introdução e remoção de grupos de proteção.

[334] Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá que certos grupos podem necessitar de proteção das condições de reação por meio do uso de grupos de proteção. Os grupos de proteção também podem ser usados para diferenciar grupos funcionais similares em moléculas. Uma lista de grupos de proteção e como introduzir e remover esses grupos pode ser encontrada em Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1999.

[335] Os grupos de proteção preferenciais incluem, mas sem limitação:

[336] Para uma porção química hidroxila: TBS, benzila, THP, Ac

[337] Para ácidos carboxílicos: éster benzílico, éster metílico, éster etílico, éster alílico

[338] Para aminas: Cbz, BOC, DMB

[339] Para dióis: Ac (x2) TBS (x2), ou quando tomados juntos, acetonidas

[340] Para tióis: Ac

[341] Para benzimidazóis: SEM, benzila, PMB, DMB

[342] Para aldeídos: acetais de dialquila, como dimetóxi acetal ou dietil acetila.

[343] Nos esquemas de reação descritos no presente documento, múltiplos estereoisômeros podem ser produzidos. Quando nenhum estereoisômero particular é indicado, é entendido que todos os estereoisômeros possíveis podem ser produzidos a partir da reação. Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá que todas as reações podem ser otimizadas para gerar um isômero preferencialmente ou esquemas novos podem ser feitos para produzir um isômero único. Se as misturas forem produzidas, as técnicas, como cromatografia em camada delgada preparativa, HPLC preparativa, HPLC quiral preparativa ou SFC preparativa podem ser usados para separar os isômeros.

[344] As abreviações a seguir são usadas ao longo do relatório descritivo e são definidas abaixo:

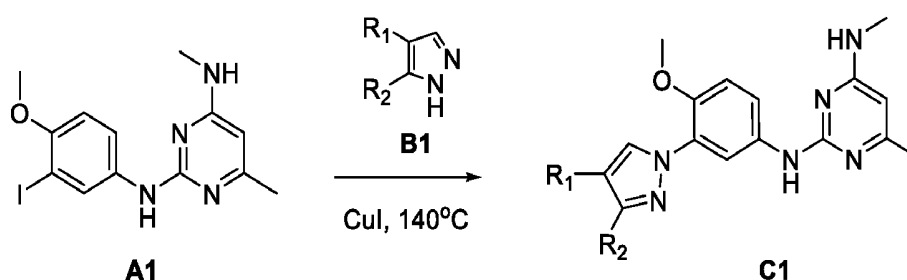
[345]	ACN	acetonitrila
[346]	Ac	acetila
[347]	AcOH	ácido acético
[348]	AlCl ₃	cloreto de alumínio
[349]	BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila)	
[350]	t-BuOK	t-butóxido de potássio
[351]	tBuONa ou t-BuONa	t-butóxido de sódio
[352]	br	amplo
[353]	BOC	terc-butóxi carbonila
[354]	Cbz	benzilóxi carbonila
[355]	CDCl ₃ CHCl ₃	clorofórmio
[356]	CH ₂ Cl ₂	diclorometano

[357]	CH ₃ CN	acetonitrila	
[358]	CsCO ₃	carbonato de césio	
[359]	CH ₃ NO ₃	nitrometano	
[360]	d	duplete	
[361]	dd	duplete de dupletos	
[362]	dq	duplete de quarettos	
[363]	DCE	1,2 dicloroetano	
[364]	DCM	diclorometano	
[365]	Δ	calor	
[366]	δ	deslocamento químico	
[367]	DIEA	N,N-di-isopropiletilamina	(base de Hunig)
[368]	DMB	2,4-dimetóxi benzila	
[369]	DMF	N,N-dimetilformamida	
[370]	DMSO	dimetil sulfóxido	
[371]	DMSO- <i>d</i> ₆	dimetil sulfóxido deuterado	
[372]	EA ou EtOAc	acetato de etila	
[373]	ES	eletroaspersão	
[374]	Et ₃ N	triethylamina	
[375]	equiv	equivalentes	
[376]	g	gramas	
[377]	h	horas	
[378]	H ₂ O	água	
[379]	HCl	cloreto de hidrogênio ou ácido clorídrico	
[380]	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho	
[381]	Hz	Hertz	

RMN	[382]	IPA	álcool isopropílico
	[383]	i-PrOH	álcool isopropílico
	[384]	J	constante de acoplamento de
	[385]	K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
	[386]	HI	iodeto de potássio
	[387]	KCN	cianeto de potássio
	[388]	LCMS ou LC-MS	Espectro de massa de
			cromatografia líquida
	[389]	M	molar
	[390]	m	multiplete
massa	[391]	mg	miligrama
	[392]	MHz	megahertz
	[393]	ml	mililitro
	[394]	mm	milímetro
	[395]	mmol	milimol
	[396]	mol	mol
	[397]	[M+1]	íon molecular mais uma unidade de
			massa
	[398]	m/z	razão de massa/carga
	[399]	m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	[400]	MeCN	Acetonitrila
	[401]	MeOH	metanol
	[402]	MeI	iodeto de metila
	[403]	min	minutos
	[404]	µm	mícron
	[405]	MsCl	cloreto de mesila
	[406]	MW	irradiação de micro-ondas

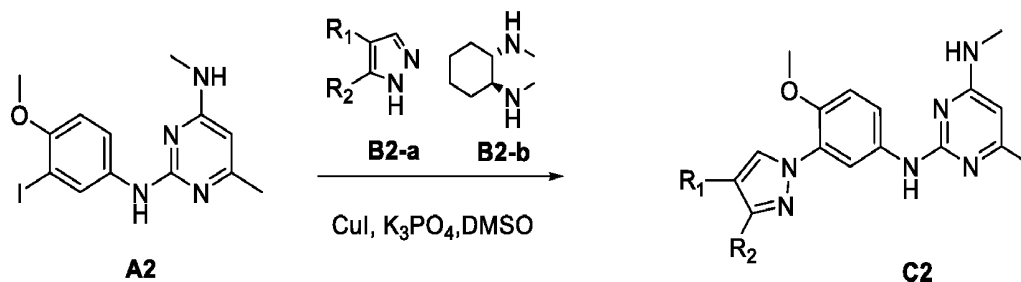
[407]	N	normal
[408]	Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
[409]	NH ₃	amônia
[410]	NaBH(AcO) ₃	triacetoxiboro-hidreto de sódio
[411]	NaI	iodeto de sódio
[412]	Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
[413]	NH ₄ Cl	cloreto de amônio
[414]	NH ₄ HCO ₃	bicarbonato de amônio
[415]	nm	nanômetro
[416]	NMP	N-metilpirrolidinona
[417]	RMN	Ressonância Magnética Nuclear
[418]	Pd(OAc) ₂	acetato de paládio (II)
[419]	Pd/C	Paládio em carbono
[420]	Pd ₂ (dba) ₃	
Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)		
[421]	PMB	para metoxibenzila
[422]	ppm	partes por milhão
[423]	POCl ₃	cloreto de fosforila
[424]	prep-HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho preparativa
[425]	PTSA	ácido para-toluenossulfônico
[426]	p-TsOH	ácido para-toluenossulfônico
[427]	RT	tempo de retenção
[428]	rt	temperatura ambiente
[429]	s	singleto
[430]	t	triplete
[431]	t-BuXPhos	2-di-terc-butilfosfino-2', 4', 6'-tri-isopropilbifenila

[432]	TEA	Trietilamina
[433]	TFA	ácido trifluoroacético
[434]	TfO	triflato
[435]	THP	tetra-hidropirano
[436]	TsOH	ácido tósico
[437]	UV	ultravioleta

Esquema 1

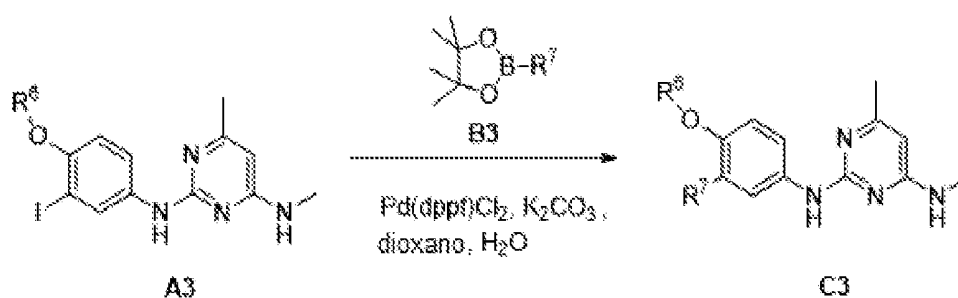
[438] O Esquema 1 mostra a síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina C1 que segue uma rota geral. Um iodeto de arila, como N2-(3-iodo-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina A1 ou um reagente semelhante é aquecido em um solvente orgânico (*por exemplo*, DMSO) com um sal de cobre (*por exemplo*, CuI) e um heterociclo que contém nitrogênio (*por exemplo*, pirazol dissustituído B1). O análogo de arila ou heteroarila substituída resultante C1 pode ser usado em elaboração adicional, como alquilação e formação de sal.

Esquema 2



[439] O Esquema 2 mostra a síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina C2 que segue uma rota alternativa geral. Um iodeto de arila, como N2-(3-iodo-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina A2 ou um reagente semelhante é combinado em um solvente orgânico (*por exemplo*, DMSO) com um sal de cobre (*por exemplo*, CuI), uma base amena (*por exemplo*, K₃PO₄), um ligando diamina (*por exemplo*, (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina B2-b) e um heterociclo que contém nitrogênio (*por exemplo*, pirazol dissubstituído B2-a). O análogo de arila ou heteroarila substituída resultante C2 pode ser usado em elaboração adicional, como alquilação e formação de sal.

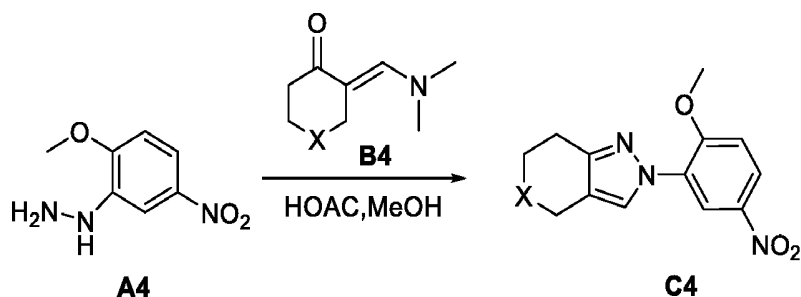
Esquema 3



[440] O Esquema 3 mostra a síntese de N2-(4-substituída-fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina C3 que segue uma rota geral. Um haleto de arila, como N2-(3-iodo-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina A3 ou um

reagente semelhante é combinado em uma mistura de um solvente orgânico (*por exemplo*, dioxano) e água com um composto de paládio (II) (*por exemplo*, Pd(dppf)Cl₂), uma base amena (*por exemplo*, K₂CO₃), e uma arila ou boronato de heteroarila (*por exemplo*, B3) para render um análogo de arila ou heteroarila substituído C3.

Esquema 4



[441] O Esquema 4 representa a síntese de composto de 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2H-pirazolo C4 que segue uma rota geral (X pode ser CH₂ ou NH ou O). Uma aril hidrazida, como (2-metoxi-5-nitrofenil)hidrazina A4 ou um reagente semelhante é combinada em um solvente orgânico (*por exemplo*, metanol) com uma enaminaodicetona (*por exemplo*, B4) na presença de um ácido (*por exemplo*, ácido acético) para render um intermediário de arila ou heteroarila substituída C4 por meio de uma reação de ciclocondensação.

[442] Uma pessoa de habilidade comum na técnica reconhecerá que, nos esquemas acima, abordem de muitas das etapas é intercambiável.

[443] Os compostos da presente revelação inibem a atividade de histona metiltransferase de G9a, também conhecida como KMT1C (lisina metiltransferase 1C) ou EHMT2 (histona metiltransferase eucromática 2), ou um mutante da mesma e,

consequentemente, em um aspecto da revelação, certos compostos revelados no presente documento são candidatos para tratar, ou prevenir certas afecções, doenças, e distúrbios em que EHMT2 tem uma função. A presente revelação fornece métodos para tratar condições e doenças cujo curso pode influenciar modulando o estado de metilação de histonas ou outras proteínas, em que o estado de metilação é mediado pelo menos em parte pela atividade de EHMT2. A modulação do estado de metilação de histonas pode por sua vez influenciar o nível de expressão de genes alvo ativados por metilação, e/ou genes alvo suprimidos por metilação. O método inclui administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente revelação, ou um sal farmaceuticamente aceitável, polimorfo, solvato, ou estereoisômero do mesmo.

[444] A menos que declarado de outro modo, qualquer descrição de um método de tratamento inclui o uso dos compostos para fornecer tal tratamento ou profilaxia conforme descrito no presente documento, assim como o uso de compostos para preparar um medicamento para tratar ou prevenir tal afecção. O tratamento inclui o tratamento de animais humanos ou não humanos incluindo roedores e outros modelos de doença.

[445] Em ainda outro aspecto, essa revelação se refere a um método para modular a atividade de EHMT2, a qual catalisa a dimetilação de lisina 9 em histona H3 (H3K9) em um indivíduo que necessita do mesmo. Em algumas modalidades, o método compreende a etapa de administrar a um indivíduo que tem um câncer que expressa um EHMT2 mutante uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito no presente

documento, em que o composto (ou compostos) inibe a atividade de histona metiltransferase de EHMT2, assim tratando o câncer.

[446] Em algumas modalidades, o câncer mediado por EHMT2 é selecionado a partir do grupo que consiste em leucemia, carcinoma de próstata, carcinoma hepatocelular, e câncer de pulmão.

[447] Em algumas modalidades, os compostos revelados no presente documento podem ser usados para tratar câncer. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico.

[448] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de sistema nervoso central e cerebral (CNS), câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, câncer de ovário, câncer pancreático, leucemia, câncer de pulmão, linfoma, mieloma, sarcoma, câncer de mama, e câncer de próstata. Preferencialmente, um indivíduo em necessidade do mesmo é um que tinha, tem ou está predisposto a desenvolver câncer do cérebro e do SNC, câncer do rim, câncer de ovário, câncer pancreático, leucemia, linfoma, mieloma e/ou sarcoma. O câncer exemplificativo de cérebro e do SNC inclui meduloblastoma, oligodendroglioma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma do plexo coroide, papiloma do plexo coroide, ependimoma, glioblastoma, meningioma, tumor neuroglial, oligoastrocitoma, oligodendroglioma e pineoblastoma. O câncer de ovário exemplificativo inclui o adenocarcinoma das células claras do ovário, o adenocarcinoma endometriode do ovário e o adenocarcinoma seroso do ovário. O câncer pancreático exemplificativo inclui o adenocarcinoma ductal pancreático e o

tumor endócrino pancreático. O sarcoma exemplificativo inclui condrossarcoma, sarcoma de células claras de tecido mole, sarcoma de Ewing, tumor estromal gastrointestinal, osteossarcoma, rabdomiossarcoma e sarcoma não especificado de outro modo (NOS). Alternativamente, os cânceres a serem tratados pelos compostos da revelação são cânceres não NHL.

[449] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia linfocítica crônica (CLL), meduloblastoma, oligodendroglioma, carcinoma de ovário de células claras, adenocarcinoma endometriode de ovário, adenocarcinoma seroso de ovário, adenocarcinoma ductal pancreático, tumor endócrino pancreático, tumor rabdoide maligno, astrocitoma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de plexo coroide, papiloma de plexo coroide, ependimoma, glioblastoma, meningioma, tumor neuroglial, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, pineoblastoma, carcinossarcoma, cordoma, tumor de célula germinal extragonadal, tumor rabdoide extrarrenal, schwannoma, carcinoma de célula escamosa de pele, condrossarcoma, sarcoma de células claras de tecido mole, sarcoma de ewing, tumor estromal gastrointestinal, osteossarcoma, rabdomiossarcoma, e sarcoma não especificado de outro modo (NOS). Preferencialmente, o câncer é leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL), meduloblastoma, adenocarcinoma de células claras do ovário, adenocarcinoma endometriode do ovário, adenocarcinoma ductal pancreático, tumor rabdoide maligno, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma do plexo coroide, papiloma do plexo coroide,

glioblastoma, meningioma, pineoblastoma, carcinossarcoma, tumor rabdoide extrarrenal, schwannoma, carcinoma epidermoide da pele, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma epitelióide, carcinoma medular renal, linfoma células B grandes difusas, linfoma folicular e/ou sarcoma de NOS.

[450] Em algumas modalidades, o câncer é linfoma, leucemia ou melanoma. Em algumas modalidades, o câncer é linfoma selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma folicular, linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), e linfoma de Burkitt, e Linfoma de Não Hodgkin. Preferencialmente, o linfoma é linfoma de não Hodgkin (NHL), linfoma folicular ou linfoma difuso de grandes células B. Em alternativa, a leucemia é leucemia mielóide crônica (CML), leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda ou leucemia de linhagem mista.

[451] Em algumas modalidades, o distúrbio mediado por EHMT2 é um distúrbio hematológico.

[452] O composto (ou compostos) da presente revelação inibe a atividade de histona metiltransferase de EHMT2 ou um mutante do mesmo e, conseqüentemente, a presente revelação também fornece métodos para tratar afecções e doenças cujo curso pode ser influenciado modulando-se o estado de metilação de histonas ou outras proteínas, em que o dito estado de metilação é mediado pelo menos em parte pela atividade de EHMT2. Em um aspecto da revelação, certos compostos revelados no presente documento são candidatos para tratar ou evitar certas condições, doenças e distúrbios. A modulação do estado de metilação de histonas pode por sua vez influenciar o nível de expressão de genes alvo ativados por metilação, e/ou genes alvo suprimidos

por metilação. O método inclui administrar a um indivíduo que necessita de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente revelação.

[453] Como aqui usado, um "indivíduo" é intercambiável com "indivíduo que necessita do mesmo", ambos os quais se referem a um indivíduo com um transtorno no qual a metilação de uma proteína mediada por EHMT2 desempenha uma função, ou um indivíduo com um risco aumentado de desenvolver um tal transtorno em relação à população em geral. Um "indivíduo" inclui um mamífero. O mamífero pode ser, por exemplo, um ser humano ou mamífero não humano apropriado, como um primata, camundongo, rato, cão, gato, vaca, cavalo, cabra, camelo, ovelha ou porco. O indivíduo também pode ser um pássaro ou uma ave doméstica. Em uma forma de realização, o mamífero é um ser humano. Um indivíduo que necessita do mesmo pode ser alguém previamente diagnosticado ou identificado como tendo câncer ou uma afecção patológica pré-cancerígena. Um indivíduo que necessita do mesmo também pode ser alguém que tenha (por exemplo, que sofra de) um câncer ou uma afecção patológica pré-cancerígena. Em alternativa, um indivíduo que necessita do mesmo pode ser alguém com um risco aumentado de desenvolver um tal transtorno em relação à população em geral (isto é, um indivíduo predisposto a desenvolver um tal distúrbio em relação à população em geral). Um indivíduo que necessita do mesmo pode ter uma afecção patológica pré-cancerígena. Um indivíduo que necessita do mesmo pode ter câncer refratário ou resistente (isto é, câncer que não responde ou ainda não respondeu ao tratamento). O indivíduo pode ser resistente ao início do tratamento ou pode se tornar resistente

durante o tratamento. Em algumas modalidades, o indivíduo que necessita do mesmo tem recorrência de câncer a seguir à remissão da terapia mais recente. Em algumas modalidades, o indivíduo que necessita do mesmo recebeu e não foi bem-sucedido em todas as terapias eficazes conhecidas para tratamento de câncer. Em algumas modalidades, o indivíduo que necessita do mesmo recebeu pelo menos uma terapia anterior. Em uma modalidade preferencial, o indivíduo tem câncer ou uma afecção patológica cancerígena. Em algumas modalidades, o câncer é leucemia, carcinoma de próstata, carcinoma hepatocelular, e câncer de pulmão.

[454] Conforme usado no presente documento, "composto candidato" se refere a um composto da presente revelação, ou um sal farmacologicamente aceitável, polimorfo ou solvato do mesmo, que foi ou será testado em um ou mais ensaios biológicos *in vitro* ou *in vivo*, a fim de determinar se aquele composto é propenso a elicitar uma resposta biológica ou médica desejada em uma célula, tecido, sistema, animal ou ser humano que é buscada por um pesquisador ou clínico. Um composto candidato é um composto da presente revelação, ou um sal farmacologicamente aceitável, polimorfo ou solvato do mesmo. A resposta biológica ou médica pode ser o tratamento de câncer. A resposta biológica ou médica pode ser tratamento ou prevenção de um distúrbio proliferativo das células. A resposta ou efeito biológico também pode incluir uma alteração na proliferação ou crescimento celular que ocorre *in vitro* ou em um modelo animal, bem como outras alterações biológicas que são observáveis *in vitro*. Os ensaios biológicos *in vitro* ou *in vivo* podem incluir, mas sem limitação, ensaios de atividade enzimática, ensaios de

troca de mobilidade eletroforética, ensaios de gene repórter, ensaio de viabilidade celular *in vitro*, e os ensaios descritos aqui.

[455] Em algumas modalidades, um ensaio biológico *in vitro* que pode ser usado inclui as etapas de (1) misturar um substrato de histona (*por exemplo*, uma amostra de histona isolada ou um peptídeo de histona isolado representativo de resíduos de histona humana H3 1 a 15) com enzimas de EHMT2 recombinantes; (2) adicionar um composto da revelação a essa mistura; (3) adicionar S-adenosil metionina non-radioativa e identificada com ^3H (SAM) para iniciar a reação; (4) adicionar quantidade excessiva de SAM não radioativo para interromper a reação; (4) remover por lavagem o ^3H -SAM não incorporado livre; e (5) detectar a quantidade de substrato de histona identificado com ^3H por quaisquer métodos conhecidos na técnica (*por exemplo*, por um leitor de placa PerkinElmer TopCount).

[456] Em algumas modalidades, um estudo *in vitro* que pode ser usado inclui as etapas de (1) tratar células de câncer (*por exemplo*, células de câncer de mama) com um composto dessa revelação; (2) incubar as células por um período de tempo definido; (3) fixar as células; (4) tratar as células com anticorpos primários que se ligam a substratos de histona dimetilada; (5) tratar as células com um anticorpo secundário (*por exemplo*, um anticorpo conjugado com um corante infravermelho); (6) detectar a quantidade de anticorpo ligado por quaisquer métodos conhecidos na técnica (*por exemplo*, por um Digitalizador Infravermelho Licor Odyssey).

[457] Conforme usado no presente documento, "que trata" ou "tratar" descrevem o gerenciamento e cuidados de um paciente com o propósito de combater uma doença, afecção ou distúrbio e incluem a administração de um composto da presente revelação, ou um sal farmaceuticamente aceitável, polimorfo ou solvato do mesmo, para amenizar os sintomas ou complicações de uma doença, afecção ou distúrbio, ou para eliminar a doença, afecção ou distúrbio. O termo "tratar" pode também incluir o tratamento de uma célula *in vitro* ou um modelo animal.

[458] Um composto da presente revelação, ou um sal farmaceuticamente aceitável, polimorfo ou solvato do mesmo, pode ou também pode ser usado para prevenir uma doença, afecção ou distúrbio relevante, ou usado para identificar candidatos adequados para tais propósitos. Como aqui usado, "prevenir" ou "proteger contra" descreve a redução ou eliminação do início dos sintomas ou complicações de tal doença, afecção patológica ou transtorno.

[459] Uma pessoa versada na técnica pode se referir a textos de referência geral para descrições detalhadas de técnicas conhecidas discutidas no presente documento ou técnicas equivalentes. Esses textos incluem Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley e Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3ª edição), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nova Iorque (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's

Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edição (1990). Esses textos também podem, evidentemente, ser referidos na produção ou no uso de um aspecto da revelação.

[460] Conforme usado no presente documento, "terapia de combinação" ou "coterapia" inclui a administração de um composto da presente revelação, ou um sal farmaceuticamente aceitável, polimorfo ou solvato do mesmo, e pelo menos um segundo agente como parte de um regime de tratamento específico destinado a fornecer o efeito benéfico da coação desses agentes terapêuticos. O efeito benéfico da combinação inclui, mas sem limitação, a coação farmacocinética ou farmacodinâmica resultante da combinação de agentes terapêuticos.

[461] A presente revelação também fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto de qualquer uma das Fórmulas descritas no presente documento em combinação com pelo menos um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[462] Uma "composição farmacêutica" é uma formulação que contém os compostos da presente revelação numa forma adequada para administração a um indivíduo. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é a granel ou em forma de dosagem unitária. A forma de dosagem unitária é qualquer uma de uma variedade de formas, incluindo, por exemplo, uma cápsula, um saco de IV, um comprimido, uma única bomba em um inalador de aerossol ou um frasco. A quantidade de princípio ativo (por exemplo, uma formulação do composto divulgado ou um sal, hidrato, solvato ou isômero do mesmo) em uma dose unitária da composição é uma quantidade eficaz e que varia de acordo com o tratamento

particular envolvido. Uma pessoa versada na técnica compreenderá que é por vezes necessário fazer variações de rotina à dosagem, dependendo da idade e da afecção patológica do paciente. A dosagem também dependerá da via de administração. É contemplada uma variedade de vias, incluindo a oral, pulmonar, retal, parenteral, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inalação, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal e semelhantes. Formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto desta revelação incluem pós, aspersões, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes. Em uma modalidade, o composto ativo é misturado sob condições estéreis com um carreador farmacêuticamente aceitável, e com qualquer conservante, tampão ou propelente que seja necessário.

[463] Conforme usado no presente documento, a expressão "farmacêuticamente aceitável" se refere àqueles compostos, ânions, cátions, materiais, composições, carreadores, e/ou formas de dosagem que estão dentro do escopo de bom senso médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcionalmente com uma razão de benefício/risco razoável.

[464] "Excipiente farmacêuticamente aceitável" designa um excipiente útil para a preparação de uma composição farmacêutica, que é geralmente seguro, não tóxico e nem indesejável biologicamente nem de outro modo, incluindo um excipiente aceitável para uso veterinário, bem como para uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmacêuticamente

aceitável”, como usado na especificação e reivindicações, inclui tanto um como mais de um desses excipientes.

[465] Uma composição farmacêutica da revelação é formulada para ser compatível com sua via pretendida de administração. Exemplos de vias de administração incluem administração parenteral, *por exemplo*, intravenosa, intradérmica, subcutânea, oral (*por exemplo*, inalação), transdérmica (tópica), e transmucosal. As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica ou subcutânea podem incluir os componentes a seguir: um diluente estéril, como água para injeção, solução salina, óleos fixados, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos, como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes, como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes, como ácido etilenodiaminotetraacético; tampões, como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. A preparação parenteral pode estar envolvida em ampolas, seringas descartáveis ou múltiplos frascos de dose feitos de vidro ou plástico.

[466] Um composto ou composição farmacêutica da revelação pode ser administrado a um indivíduo em muitos dos métodos bem conhecidos usados concomitantemente para tratamento quimioterapêutico. Em algumas modalidades, para tratamento de cânceres, um composto da revelação pode ser injetado diretamente em tumores, injetados no fluxo sanguíneo ou cavidades corporais ou ingerido oralmente ou aplicado através da pele com emplastos.

A dose escolhida seria suficiente para constituir o tratamento eficaz, mas não tão alta de modo a causar efeitos colaterais inaceitáveis. O estado da condição de doença (por exemplo, câncer, pré-câncer, e similares) e a saúde do paciente devem ser preferencialmente monitorizados de perto durante o e durante um período razoável após o tratamento.

[467] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui usado, se refere a uma quantidade de um agente farmacêutico para tratar, melhorar ou prevenir uma doença ou afecção patológica identificada, ou para exibir um efeito terapêutico ou inibitório detectável. O efeito pode ser detectado por qualquer método de ensaio conhecido na técnica. A quantidade eficaz precisa para um indivíduo dependerá do peso corporal, tamanho e saúde do indivíduo; da natureza e extensão da condição; e dos agentes terapêuticos ou da combinação de agentes terapêuticos selecionados para administração. Quantidades terapeuticamente eficazes para uma dada situação podem ser determinadas por experimentação de rotina que está dentro da habilidade e julgamento do clínico. Em um aspecto preferencial, a doença ou afecção patológica a ser tratada é o câncer. Em outro aspecto, a doença ou afecção patológica a ser tratada é um transtorno proliferativo celular.

[468] Para qualquer composto, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente em ensaios de cultura de célula, por exemplo, de células neoplásticas, ou em modelos animais, normalmente ratos, camundongos, coelhos, cães e porcos. O modelo animal também pode ser usado para determinar a faixa de concentração apropriada e via de administração. Tais

informações podem ser, então, usadas para determinar doses úteis e vias para administração em seres humanos. A eficácia e toxicidade terapêutica/profilática pode ser determinada por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas de célula ou animais experimentais, *por exemplo*, ED₅₀ (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população) e LD₅₀ (a dose letal a 50% da população). A razão de dose entre efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expresso como a razão LD₅₀/ED₅₀. São preferenciais composições farmacêuticas que exibam grandes índices terapêuticos. A dosagem pode variar nessa faixa dependendo da forma de dosagem empregada, sensibilidade do paciente e da via de administração.

[469] A dosagem e a administração são ajustadas para fornecer níveis suficientes do agente ativo (ou agentes ativos) ou para manter o efeito desejado. Fatores que podem ser tomados em consideração incluem a gravidade do estado da doença, saúde geral do indivíduo, idade, peso, e gênero do indivíduo, regime alimentar, momento e frequência de administração, combinação de fármacos (ou combinações de fármacos, sensibilidades à reação, e tolerância/resposta à terapia. Composições farmacêuticas de longa duração podem ser administradas a cada 3 a 4 dias, a cada semana, ou uma vez a cada duas semanas dependendo da meia-vida e taxa de eliminação da formulação particular.

[470] As composições farmacêuticas que contêm compostos ativos da presente revelação podem ser fabricados de modo que sejam geralmente conhecidas, *por exemplo*, por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, produção de drágea,

suavização, emulsificação, encapsulação, retenção, ou liofilização convencionais. As composições farmacêuticas podem ser formuladas de maneira convencional com o uso de um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis que compreende excipientes e/ou auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmacêuticamente. Obviamente que a formulação apropriada depende da via de administração escolhida.

[471] As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (quando solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Para administração intravenosa, os carreadores adequados incluem solução salina fisiológica, água bacterioestática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em todos os casos, a composição deve ser estéril e deve ser fluida ao ponto que a seringabilidade fácil exista. A mesma deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservada contra a ação contaminante de micro-organismos, como bactérias e fungos. O carreador pode ser um solvente ou meio de dispersão que contém, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido e semelhantes) e misturas adequadas dos mesmos. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula desejado no caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser

alcançada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e semelhantes. Em muitos casos, será preferencial incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, poliálcoois, como manitol e sorbitol, e cloreto de sódio na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser promovida mediante a inclusão na composição de um agente que retarda a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[472] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando-se o composto ativo na quantidade necessária em um solvente apropriado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido por esterilização filtrada. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando-se o composto ativo em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários a partir dos enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação são secagem a vácuo e secagem por congelamento que rendem um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional a partir de uma solução estéril anteriormente filtrada do mesmo.

[473] As composições orais incluem geralmente um diluente inerte ou um carreador farmacologicamente aceitável comestível. As mesmas podem ser envolvidas em cápsulas de gelatina ou comprimidas em pastilhas. Com o propósito de administração terapêutica oral, o composto ativo pode ser incorporado a excipientes e usado na forma de pastilhas, losangos ou cápsulas. As composições orais também podem ser preparadas

com uso de um carreador fluido para uso como um enxaguante bucal, em que o composto no carreador fluido é aplicado oralmente e bochechado e expectorado ou engolido. Agentes de ligação farmacêuticamente compatíveis e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e similares podem conter qualquer um dos seguintes ingredientes, ou compostos de uma natureza similar: um ligante, como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente, como amido ou lactose, um agente desintegrante, como ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante, como estearato de magnésio ou Sterotes; um deslizante, como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como sacarose ou sacarina; ou um agente aromatizante, como menta, salicilato de metila, ou aroma de laranja.

[474] Para administração por inalação, os compostos são administrados na forma de uma pulverização por aerossol a partir de recipiente ou dispensador pressurizado, que contém um propulsor adequado, por exemplo, um gás como dióxido de carbono, ou um nebulizador.

[475] A administração sistêmica pode ser também ser por meios transmucosais ou transdérmicos. Para administração transmucosal ou transdérmica são usados na formulação penetrantes apropriados à barreira a ser permeada. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, detergentes, sais de bile, e derivados de ácido fusídico. A administração transmucosal pode ser alcançada através do uso de pulverizações nasais ou supositórios. Para administração transdérmica, os compostos

ativos são formulados em pomadas, unguentos, géis, ou cremes, conforme geralmente conhecido na técnica.

[476] Os compostos ativos podem ser preparados com carreadores farmacologicamente aceitáveis que protegerão o composto contra a eliminação rápida do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de aplicação microencapsulada. Os polímeros biocompatíveis biodegradáveis podem ser usados, como acetato de etileno vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, e ácido polilático. Os métodos para preparação de tais formulações serão evidentes para aqueles versados na técnica. Os materiais também podem ser obtidos comercialmente a partir de Alza Corporation e Nova Pharmaceuticals, Inc. As suspensões lipossômicas (incluindo lipossomos alvejados para células infectadas com anticorpos monoclonais para antígenos virais) também podem ser usados como carreadores farmacologicamente aceitáveis. Os mesmos podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, conforme descrito na Patente n° US 4.522.811.

[477] É especialmente vantajoso formular composições orais ou parenterais em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem unitária, conforme usado no presente documento, se refere a unidades fisicamente discretas adequadas para dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado; cada unidade que contém uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejável em associação com o carreador farmacêutico necessário. A

especificação para as formas unitárias de dosagem da revelação é ditada por e diretamente dependente das características exclusivas do composto ativo e do efeito terapêutico particular a ser alcançado.

[478] Em aplicações terapêuticas, as dosagens das composições farmacêuticas usadas de acordo com a revelação variam dependendo do agente, da idade, peso, e condição clínica do paciente recipiente, e a experiência e bom senso do clínico ou praticante que administra a terapia, entre outros fatores que afetam a dosagem selecionada. Geralmente, a dose deve ser suficiente para resultar em atraso e, preferencialmente, regredir o crescimento dos tumores e também causar preferencialmente a regressão completa do câncer. As dosagens podem variar entre cerca de 0,01 mg/kg por dia e cerca de 5.000 mg/kg por dia. Em aspetos preferenciais, as dosagens podem variar de cerca de 1 mg/kg por dia a cerca de 1000 mg/kg por dia. Em um aspecto, a dose estará na faixa de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 50 g/dia; cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 25 g/dia; cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 10 g/dia; cerca de 0,1 mg a cerca de 3 g/dia; ou cerca de 0,1 mg a cerca de 1 g/dia, em doses únicas, divididas, contínuas (cuja dose pode ser ajustada para o peso do paciente em kg, área de superfície corporal em m² e idade em anos). Uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico é aquela que fornece um aprimoramento objetivamente identificável, conforme observado pelo clínico ou outro observador qualificado. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor em um paciente pode ser medida com referência ao diâmetro de um tumor. A diminuição no diâmetro de um tumor indica regressão. A regressão também é

indicada por falha de tumores em reocorrer após o tratamento ter sido interrompido. Conforme usado no presente documento, o termo "maneira eficaz de dosagem" se refere à quantidade de um composto ativo para produzir o efeito biológico desejado em um indivíduo ou célula.

[479] As composições farmacêuticas podem ser incluídas em um recipiente, embalagem ou dispensador, juntamente com instruções para a administração.

[480] Os compostos da presente revelação têm capacidade para formar adicionalmente os sais. Todas essas formas também são contempladas no escopo da revelação reivindicada.

[481] Conforme usado no presente documento, "sais farmaceuticamente aceitáveis" se referem a derivados dos compostos da presente revelação em que o composto parental é modificado para produzir sais de ácido ou base dos mesmos. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas sem limitação, sais de ácido orgânico ou mineral de resíduos básicos, como aminas, álcali ou sais orgânicos de resíduos ácidos, como ácidos carboxílicos, e semelhantes. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto progenitor formados, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Em algumas modalidades, tais sais não tóxicos convencionais incluem, mas sem limitação, aqueles derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos selecionados a partir de ácidos 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanossulfônico, acético, ascórbico, benzenossulfônico, benzoico, bicarbônico, carbônico, cítrico, edético, etano dissulfônico, 1,2-etanossulfônico, fumárico,

gluco-heptônico, glucônico, glutâmico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabâmico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiônico, láctico, lactobiônico, lauril sulfônico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, napsílico, nítrico, oxálico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, poligalacturônico, propiônico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfâmico, sulfanílico, sulfúrico, tânico, tartárico, toluenossulfônico, e os aminoácidos de ocorrência comum, *por exemplo*, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

[482] Outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiônico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido mucônico, e semelhantes. A presente revelação também abrange sais formados quando um próton ácido presente no composto original é substituído por um íon metálico, *por exemplo*, um íon de metal alcalino, um íon alcalino-terroso ou um íon de alumínio; ou coordena com uma base orgânica, como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e similares. Na forma de sal, se entende que a razão entre o composto e o cátion ou ânion do sal pode ser de 1:1, ou qualquer razão exceto 1:1, *por exemplo*, 3:1, 2:1, 1:2, ou 1:3.

[483] Deve se entender que todas as referências a sais farmacologicamente aceitáveis incluem formas de adição de solventes (solvatos) ou formas cristalinas (polimorfos) como aqui definidas, do mesmo sal.

[484] Os compostos da presente revelação também podem ser preparados como ésteres, por exemplo, ésteres farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, um grupo funcional de ácido carboxílico em um composto pode ser convertido em seu éster correspondente, *por exemplo*, um éster metílico, etílico ou outro. Adicionalmente, um grupo de álcool em um composto pode ser convertido em seu éster correspondente, *por exemplo*, acetato, propionato ou outro éster.

[485] Os compostos, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos são administrados de modo oral, nasal, transdérmico, pulmonar, inalatório, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutâneo, intramuscular, intravenoso, retal, intrapleural, intratecal e parenteral. Em uma modalidade, o composto é administrado oralmente. Um versado na técnica reconhecerá as vantagens de certas vias de administração.

[486] O regime de dosagem que utiliza os compostos é selecionado de acordo com uma variedade de fatores que incluem tipo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do paciente; a severidade da afecção a ser tratada; a via de administração; a função renal e hepática do paciente; e o composto particular ou sal do mesmo empregado. Um médico ou veterinário normalmente qualificado pode prontamente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco requerido para prevenir, contrariar, ou deter o progresso da afecção patológica.

[487] As técnicas para formulação e administração dos compostos revelados da revelação podem ser encontradas em *Remington: the Science e Practice of Pharmacy*, 19^a edição, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Em uma modalidade, os compostos descritos no presente documento, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são usados em preparações farmacêuticas em combinação com um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável. Carreadores farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem agentes de enchimento sólidos inertes ou diluentes e soluções aquosas ou orgânicas esterilizadas. Os compostos estarão presentes em tais composições farmacêuticas em quantidades suficientes para fornecer a quantidade de dosagem desejada na gama aqui descrita.

[488] Todas as porcentagens e razões aqui usadas, a menos que indicado de outro modo, são em peso. Outros recursos e vantagens da presente divulgação são evidentes a partir dos exemplos diferentes. Os exemplos fornecidos ilustram diferentes componentes e metodologia úteis na prática da presente revelação. Os exemplos não limitam a revelação reivindicada. Com base na presente revelação, o versado na técnica pode identificar e empregar outros componentes e metodologia úteis para a prática da presente revelação.

[489] Nos esquemas sintéticos descritos no presente documento, compostos podem ser desenhados com uma configuração particular por simplicidade. Tais configurações particulares não devem ser interpretadas como limitando a revelação a um ou outro isômero, tautômero, regioisômero ou estereoisômero, tampouco exclui misturas de isômeros,

tautômeros, regioisômeros ou estereoisômeros; no entanto, será entendido que um dado isômero, tautômero, regioisômero ou estereoisômero pode ter um nível de atividade mais elevado do que outro isômero, tautômero, regioisômero ou estereoisômero.

[490] Os compostos projetados, selecionados e/ou otimizados por métodos descritos acima, uma vez produzidos, podem ser caracterizados com o uso de uma variedade de ensaios conhecidos por aqueles versados na técnica para determinar a possibilidade dos compostos terem atividade biológica. Em algumas modalidades, as moléculas podem ser caracterizadas por ensaios convencionais, incluindo, mas sem limitação, aqueles ensaios descritos abaixo, para determinar a possibilidade de terem uma atividade predita, a atividade de ligação e/ou especificidade de ligação.

[491] Adicionalmente, uma triagem de alta produtividade pode ser usada para acelerar a análise com o uso de tais ensaios. Como resultado, pode ser possível triar rapidamente as moléculas aqui descritas quanto à atividade, com o uso de técnicas conhecidas na técnica. Metodologias gerais para realizar a triagem de alto rendimento são descritas, por exemplo, em Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; e Patente n° US 5.763.263. Ensaios de alto rendimento podem usar uma ou mais técnicas de ensaio diferentes incluindo, sem limitação, aquelas descritas abaixo.

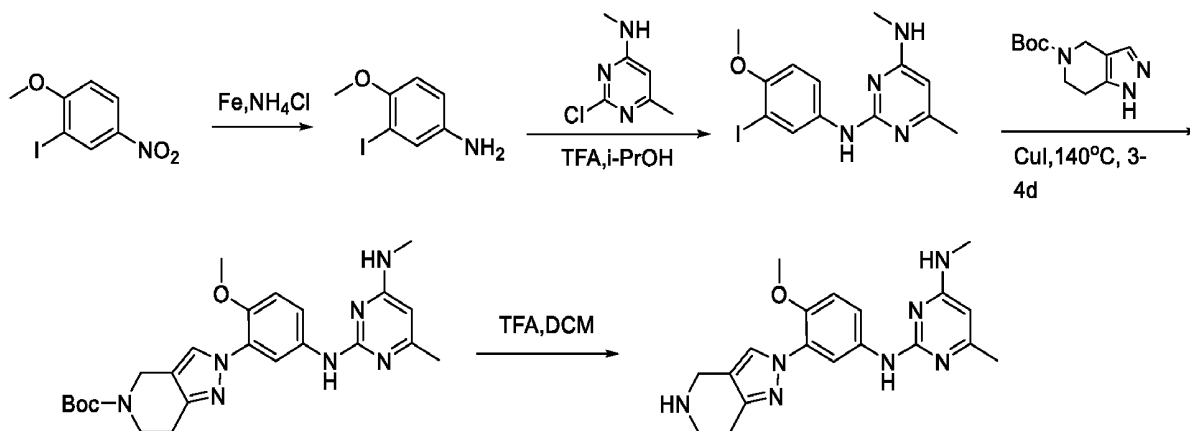
[492] Vários ensaios biológicos *In vitro* ou *in vivo* podem ser adequados para detectar o efeito dos compostos da presente revelação. Esses ensaios biológicos *in vitro* ou *in vivo* podem incluir, mas sem limitação, ensaios de atividade

enzimática, ensaios de troca de mobilidade eletroforética, ensaios de gene repórter, ensaio de viabilidade celular *in vitro*, e os ensaios descritos aqui.

[493] Todas as publicações e documentos de patentes aqui citados são aqui incorporados como referência, como se cada uma dessas publicações ou cada um desses documentos fosse específica e individualmente indicado para ser aqui incorporado como referência. A citação de publicações e documentos de patentes não pretende ser uma admissão de que qualquer delas/deles é técnica anterior pertinente, nem constitui qualquer admissão quanto aos conteúdos ou data das/dos mesmas/mesmos. Tendo a invenção sido agora descrita a título de descrição escrita, os peritos na técnica reconhecerão que a invenção pode ser praticada em uma variedade de modalidades e que a descrição anterior e exemplos abaixo têm o objetivo de ilustração e não de limitação das reivindicações que se seguem.

Exemplo 1: Síntese de Composto 1

[494] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina



[495] Etapa 1: Síntese de 3-iodo-4-metoxianilina:

[496] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml foi colocado 2-iodo-1-metoxi-4-nitrobenzeno (6 g, 21,50 mmol, 1,00 equiv), Fe (3,61 g, 3,00 equiv), NH₄Cl (3,42 g, 63,94 mmol, 3,00 equiv), etanol (50 ml), e água (10 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 85 °C. Os sólidos foram removidos por filtração, e a mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 5,35 g (100%) do composto de título como um sólido marrom.

[497] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0,847 min, LCMS 53: *m/z* = 250 [M+1].

[498] Etapa 2: Síntese de 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[499] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml foram colocados 3-iodo-4-metoxianilina (5,25 g, 21,08 mmol, 1,00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (3,31 g, 21,00 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (4,81 g, 42,55 mmol, 2,00 equiv), e isopropanol (80 ml). A solução resultante foi agitada por 3 h a 85 °C. Os sólidos foram coletados por filtração. Isso resultou em 7,2 g (92%) do composto de título como um sólido.

[500] LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 1,041 min, LCMS 15: *m/z* = 371 [M+1]. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H).

[501] Etapa 3: Síntese de 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato de terc-butila:

[502] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (2,8 g, 7,56 mmol, 1,00 equiv), CuI (580 mg, 3,04 mmol, 0,40 equiv), K₃PO₄ (4,88 g, 22,98 mmol, 3,00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (300 mg, 2,10 mmol, 0,20 equiv), 2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila (2 g, 8,96 mmol, 1,10 equiv), e DMSO (10 ml). A solução resultante foi agitada por 36 h a 140 °C em um banho de óleo. O produto bruto foi purificado por coluna C18: ACN:H₂O (0,05% de TFA)=1/5. Isso resultou em 1,4 g (40%) do composto de título como um sólido amarelo.

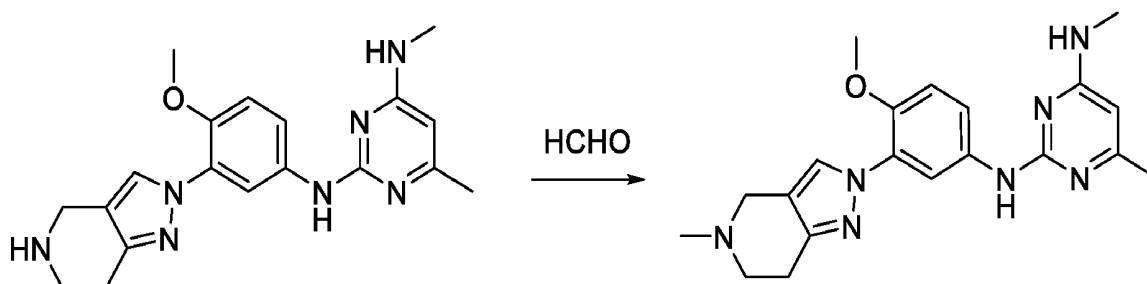
[503] LC-MS: (ES, *m/z*): RT =1,552 min, LCMS33 : *m/z* = 466 [M+1].

[504] Etapa 4: Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[505] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml foram colocados 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila (0,5 g, 1,07 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (1 ml), e diclorometano (5 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; fase móvel, água (10 mmol/L NH₄HCO₃) e ACN (23,0% de ACN até 34,0% em 10 min); detector, UV 254/220nm. Isso resultou em 55,9 mg (7%) do composto de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 2: Síntese de Composto 2

[506] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina

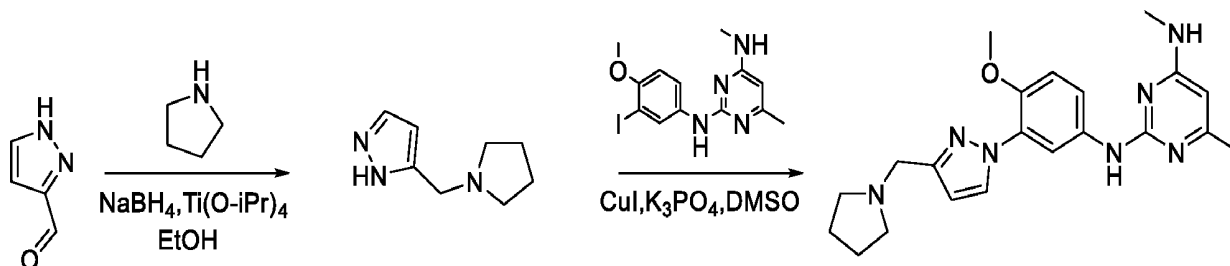


[507] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[508] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml foram colocados 2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (500 mg, 1,37 mmol, 1,00 equiv), metanol (6 ml), e formaldeído (82 mg, 2,56 mmol, 1,00 equiv) e agitados por 30 min a 25 °C. Então, NaBH₃CN (345 mg, 5,49 mmol, 4,00 equiv), HOAc (0,02 ml) foi adicionado. A solução resultante foi agitada por 2 h a 25 °C. O valor de pH da solução foi ajustado para 8 com bicarbonato de sódio. A solução resultante foi extraída com 2x50 ml de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; fase móvel, água (10 mmol/L NH₄HCO₃) e ACN (23,0% de ACN até 34,0% em 10 min); detector, UV 254/220 nm. Isso resultou em 16,3 mg (2%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 3: Síntese de Composto 4

[509] Síntese de 2-N-[3-[3-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético



[510] Etapa 1: Síntese de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol:

[511] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml foram colocados 1H-pirazol-4-carbaldeído (500 mg, 5,20 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 ml), NaBH₃CN (656 mg, 10,44 mmol, 2,01 equiv), e pirrolidina (370 mg, 5,20 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 h a 25 °C. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H₂O:CH₃CN (89/11). Isso resultou em 350 mg (44%) do composto de título como um óleo amarelo.

[512] LC-MS: (ES, m/z): RT=0,15 min, LCMS32, m/z=152,1 [M+1].

[513] Etapa 2: Síntese de 2-N-[3-[3-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina, ácido trifluoroacético:

[514] Em um frasco de 30 ml de fundo redondo foram colocados 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol (190 mg, 1,26 mmol, 1,00 equiv), DMSO (4 ml), 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (230 mg, 0,62 mmol, 0,49 equiv), 1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (73 mg, 0,51

mmol, 0,41 equiv), CuI (47 mg, 0,25 mmol, 0,20 equiv), e K₃PO₄ (400 mg, 1,88 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 12 h a 120 °C. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; Fase Móvel A: Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN. Isso resultou em 18,2 mg (3%) do composto de título como um sólido branco.

[515] LC-MS: (ES, *m/z*): TR=1,06 min, LCMS28, *m/z*=394,2 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,93 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,34 - 2,29 (m, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H).

[516] Etapa 3: Síntese de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol:

[517] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml foram colocados 1H-pirazol-4-carbaldeído (500 mg, 5,20 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 ml), NaBH₃CN (656 mg, 10,44 mmol, 2,01 equiv), e pirrolidina (370 mg, 5,20 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 h a 25 °C. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H₂O:CH₃CN (89/11). Isso resultou em 350 mg (44%) de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol como um óleo amarelo.

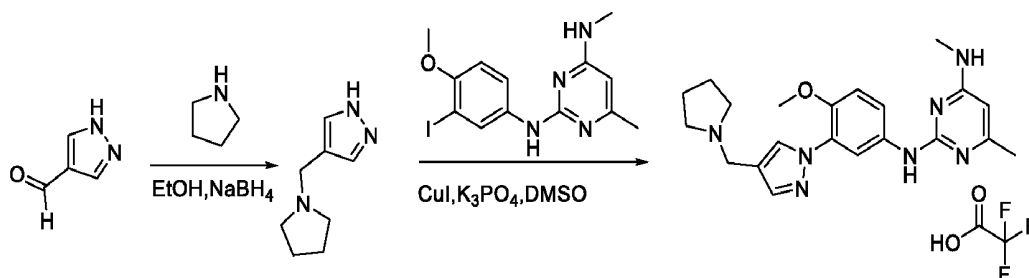
[518] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=0,15min, LCMS32, *m/z*=152,1 [M+1].

[519] Etapa 4: Síntese de 2-N-[3-[3-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina, ácido trifluoroacético:

[520] Em um frasco de 30 ml de fundo redondo foram colocados 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol (190 mg, 1,26 mmol, 1,00 equiv), DMSO (4 ml), 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (230 mg, 0,62 mmol, 0,49 equiv), 1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (73 mg, 0,51 mmol, 0,41 equiv), CuI (47 mg, 0,25 mmol, 0,20 equiv), e K₃PO₄ (400 mg, 1,88 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 12 h a 120 °C. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; Fase Móvel A: Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN. Isso resultou em 18,2 mg (3%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 4: Síntese de Composto 5

[521] Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[522] Etapa 1: Síntese de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol:

[523] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml foram colocados 1H-pirazol-3-carbaldeído (1 g, 10,41 mmol, 1,00 equiv), Ti(OiPr)₄ (10 g), etanol (20 ml), pirrolidina (740 mg, 10,40 mmol, 1,00 equiv), e NaBH₃ (792 mg). A solução resultante foi agitada por 2 h a 25 °C. O resíduo foi aplicado em uma coluna de

gel de sílica com H₂O:CH₃CN (83/17). Isso resultou em 570 mg (36%) do composto de título como um sólido branco.

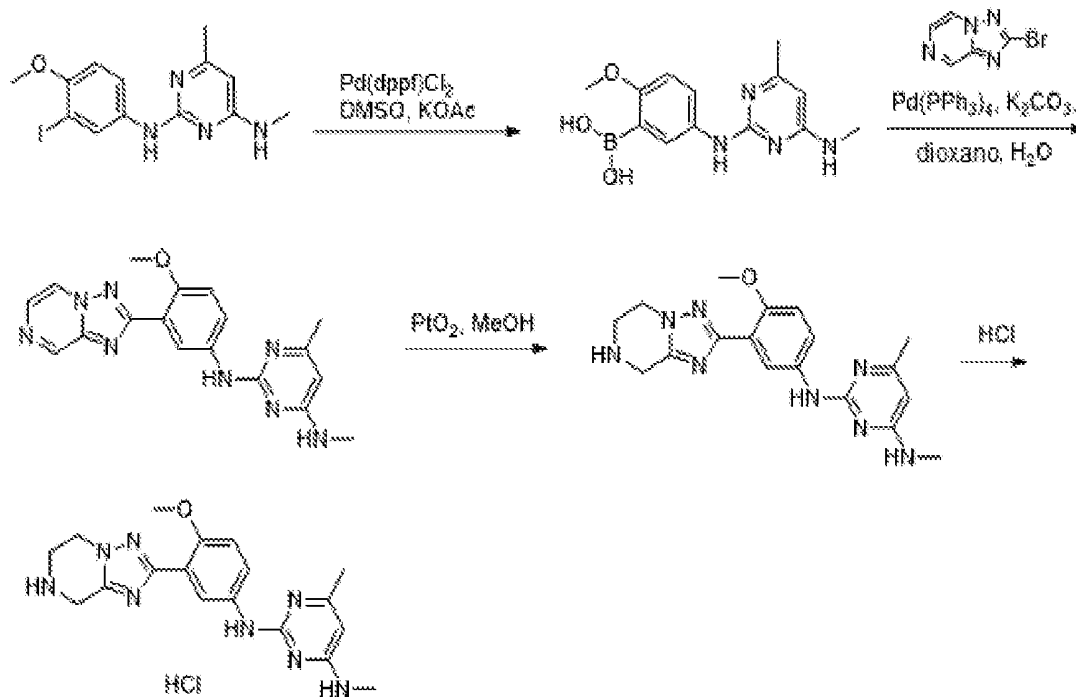
[524] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0,395 min, LCMS31, *m/z* = 152,2 [M+1].

[525] Etapa 2: Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina, ácido trifluoroacético:

[526] Em um frasco de 30 ml de fundo redondo foram colocados 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol (80 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), DMSO (5 ml), K₃PO₄ (171 mg, 0,81 mmol, 1,52 equiv), CuI (21 mg, 0,11 mmol, 0,21 equiv), e 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0,27 mmol, 0,51 equiv). A solução resultante foi agitada por 16 h a 140 °C. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; Fase Móvel A: Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN. Isso resultou em 26,6 mg (10%) do composto de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 5: Síntese de Composto 8

[527] Síntese de cloridrato de 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[528] Síntese de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina:

[529] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml foram colocados [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (5 g, 37,00 mmol, 1,00 equiv), NaNO_2 (2 g, 28,99 mmol, 0,78 equiv), CuBr (1,8 g), AcOH (40 ml), e água (15 ml), HBr (25 ml). A solução resultante foi agitada por 10 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (20:1). Isso resultou em 1,5 g (20%) do composto de título como um sólido branco.

[530] LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,189 min, LCMS 07: m/z = 199 [M+1].

[531] Etapa 1: Síntese de ácido (2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)borônico:

[532] Em um frasco de fundo redondo de 500 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (2 g, 5,40 mmol, 1,00 equiv), B₂pin₂ (5 g), KOAc (3 g, 30,57 mmol, 5,66 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (600 mg, 0,82 mmol, 0,15 equiv), e dioxano (200 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (20:1). Isso resultou em 1,2 g (77%) do composto de título como um sólido amarelo.

[533] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0,981 min, LCMS 07: *m/z* = 289 [M+1].

[534] Etapa 2: Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[535] Em um frasco de fundo redondo de 125 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio foram colocados ácido (2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)borônico (500 mg, 1,74 mmol, 1,00 equiv), 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (350 mg, 1,76 mmol, 1,01 equiv), Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,09 mmol, 0,05 equiv), K₂CO₃ (800 mg, 2,46 mmol, 1,41 equiv), dioxano (8 ml), e água (1,5 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (20:1). Isso resultou em 600 mg (95%) do composto de título como um sólido branco.

[536] LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,003 min, LCMS 07: m/z = 363 [M+1].

[537] Etapa 3: Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[538] Em um frasco de fundo redondo de 125 ml foram colocados 2-N-(4-metoxi-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv), PtO₂ (20 mg), metanol (10 ml), e hidrogênio. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 280 mg (92%) do composto de título como um sólido amarelo.

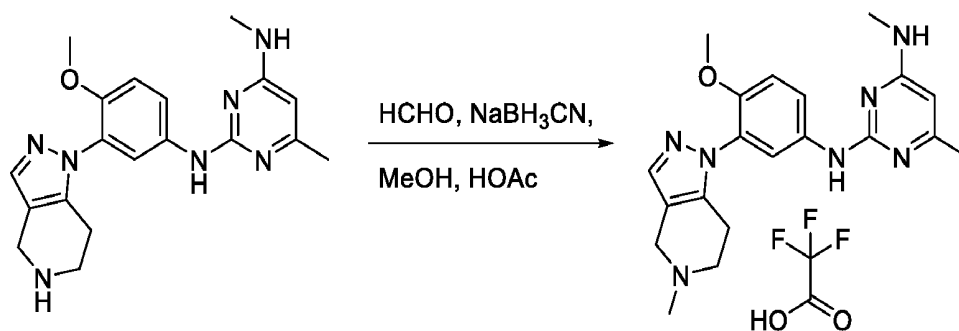
[539] LC-MS: (ES, m/z): RT = 2,985 min, LCMS 07: m/z = 367 [M+1].

[540] Etapa 4: Síntese de cloridrato de 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[541] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml foram colocados 2-N-(4-metoxi-3-[4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), e cloreto de hidrogênio (2 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (ml) foi purificado por Flash-Prep-HPLC; fase móvel, água (0,05% de HCl) e ACN (5% de ACN até 15% em 7 min), detector, 254/220 nm. Isso resultou em 40,1 mg (97%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 6: Síntese de Composto 10

[542] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[5-metil-octa-hidro-1H-pirazolidino[4,3-c]piridin-2-il]ciclo-hexil)-4-N,6-dimetil-1,3-diazinana-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:

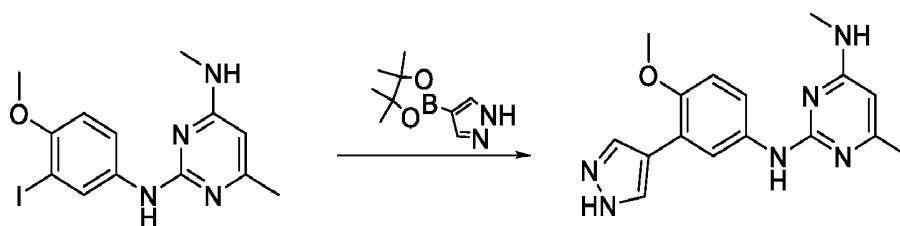


[543] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[5-metil-octa-hidro-1H-pirazolidino[4,3-c]piridin-2-il]ciclo-hexil)-4-N,6-dimetil-1,3-diazinana-2,4-diamina:

[544] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml foram colocados 2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), HCHO (16 mg, 2,00 equiv), metanol (2 ml), NaBH₃CN (69 mg, 1,10 mmol, 4,00 equiv), e ácido acético (0,002 ml). A solução resultante foi agitada por 30 min a 25 °C. Permitiu-se que a solução resultante reagisse, com agitação, por 2 h adicionais a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Flash-prep-HPLC; fase móvel, H₂O/ACN=38%, detector, UV 254 nm. Isso resultou em 10 mg (7%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 7: Síntese de Composto 12

[545] Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

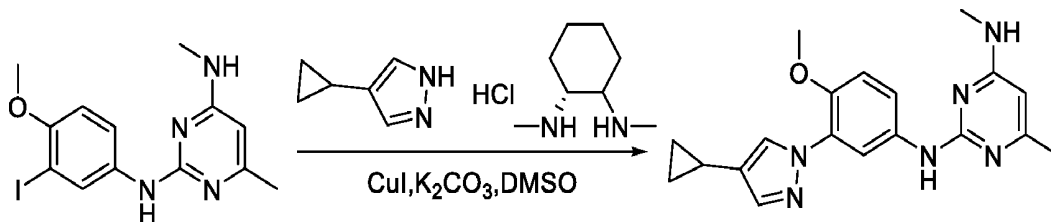


[546] Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[547] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (500 mg, 1,35 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (15 ml), água (5 ml), Cs_2CO_3 (1.321,6 mg, 4,06 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd}(\text{pph}_3)_4$ (156,2 mg, 0,14 mmol, 0,10 equiv), e 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (393 mg, 2,03 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 6 h a 80 °C. A solução resultante foi diluída com 50 ml de água, e a solução resultante foi extraída com 3x50 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com 3x50 ml de salmoura e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; fase móvel, água (10 mmol/L NH_4HCO_3) e ACN (10,0% de ACN até 60,0% em 5 min); detector, UV 254/220 nm. Isso resultou em 36,9 mg (8,8%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 8: Síntese de Composto 14

[548] Síntese de 2-N-[3-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

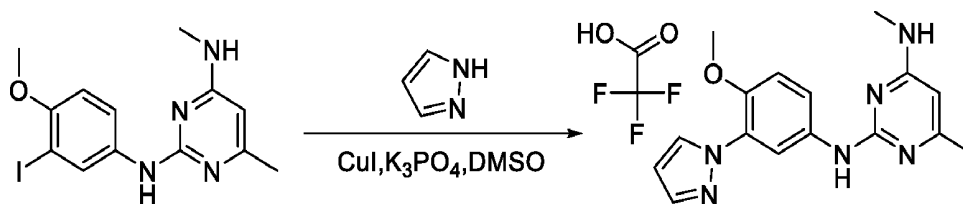


[549] Síntese de 2-N-[3-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[550] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv), cloridrato de 4-ciclopropil-1H-pirazol (140 mg, 0,97 mmol, 1,20 equiv), (1R)-1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (80 mg, 0,56 mmol, 0,6 equiv), carbonato de potássio (335 mg, 2,42 mmol, 3,00 equiv), DMSO (8 ml), e CuI (123 mg, 0,65 mmol, 0,80 equiv). A solução resultante foi agitada por 4 h a 140 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; fase móvel, água (10 mmol/L NH_4HCO_3) e ACN (20,0% de ACN até 45,0% em 7 min); detector, UV 254nm. Isso resultou em 38,9 mg (14%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 9: Síntese de Composto 15

[551] Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:



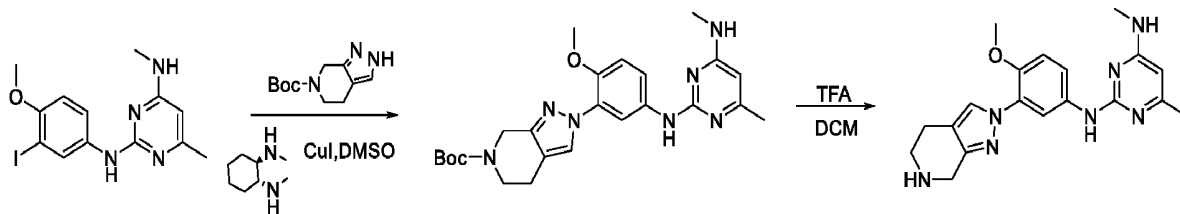
[552] Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[553] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml foram colocados DMSO (20 ml), 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-

dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv), 1H-pirazol (165 mg, 2,42 mmol, 2,99 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (92 mg, 0,65 mmol, 0,80 equiv), CuI (62 mg, 0,33 mmol, 0,40 equiv), e K₃PO₄ (516 mg, 2,43 mmol, 3,00 equiv). O frasco foi purgado e mantido com N₂. A solução resultante foi agitada por 12 h a 120 °C, então, concentrada sob vácuo. O produto bruto (102 mg) foi purificado por prep-HPLC; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (3,0% de ACN até 18,0% em 8 min), detector, UV 254/220nm. Isso resultou em 53,3 mg (15%) do composto de título como um sólido cinza.

Exemplo 10: Síntese de Composto 22

[554] Síntese de cloridrato de 2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[555] Etapa 1: Síntese de 2-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-carboxilato de terc-butila:

[556] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (1 g, 2,70 mmol, 1,00 equiv), CuI (15 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv), DMSO (10 ml), K₃PO₄ (2,51 g, 8,12 mmol, 3,00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (110 mg, 0,54 mmol, 0,20 equiv), e 2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-

carboxilato de terc-butila (1,2 g, 5,37 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 4 dias a 140 °C em um banho de óleo. Os sólidos foram removidos por filtração. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H₂O (0,05% de TFA):ACN (2:1). Isso resultou em 200 mg (15%) do composto de título como um sólido branco.

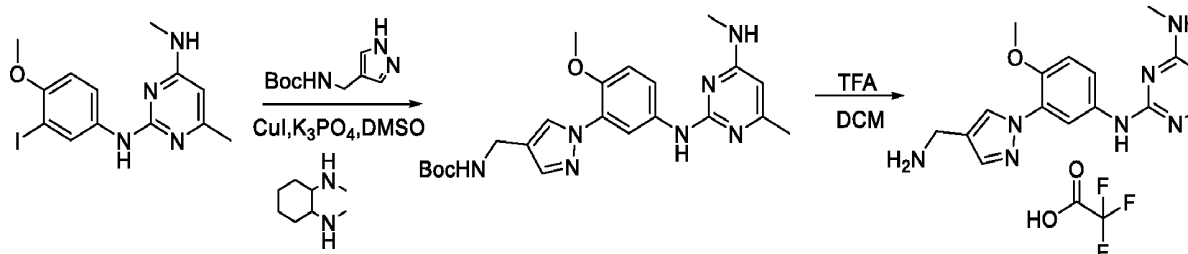
[557] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1,142 min; LCMS 33: *m/z* = 466 [M+1]. ¹H-RMN: δ 8,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 5H), 2,48 - 2,26 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

[558] Etapa 2: Síntese de cloridrato de 2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[559] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foi colocado 2-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (147 mg, 1,30 mmol, 3,00 equiv), e diclorometano (10 ml). A solução resultante foi agitada por 14 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H₂O (0,05% de TFA):ACN (1:1). Isso resultou em 9,3 mg (5%) do composto de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 11: Síntese de Composto 23

[560] Síntese de 2-N-[3-[4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:



[561] Etapa 1: Síntese de N-[[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metil]carbamato de terc-butila:

[562] Em um frasco de 30 ml de fundo redondo foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), DMSO (4 ml), CuI (21 mg, 0,11 mmol, 0,41 equiv), K₃PO₄ (172 mg, 0,81 mmol, 3,00 equiv), N-(1H-pirazol-4-ilmetil)carbamato de terc-butila (212 mg, 1,07 mmol, 3,98 equiv), e 1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (31 mg, 0,22 mmol, 0,81 equiv). A solução resultante foi agitada por 12 h a 120 °C. O produto bruto foi purificado por flash-prep-HPLC; fase móvel, H₂O/CH₃CN=1/1; Detector, UV 254 nm. Isso resultou em 80 mg (67%) do composto de título como sólido branco.

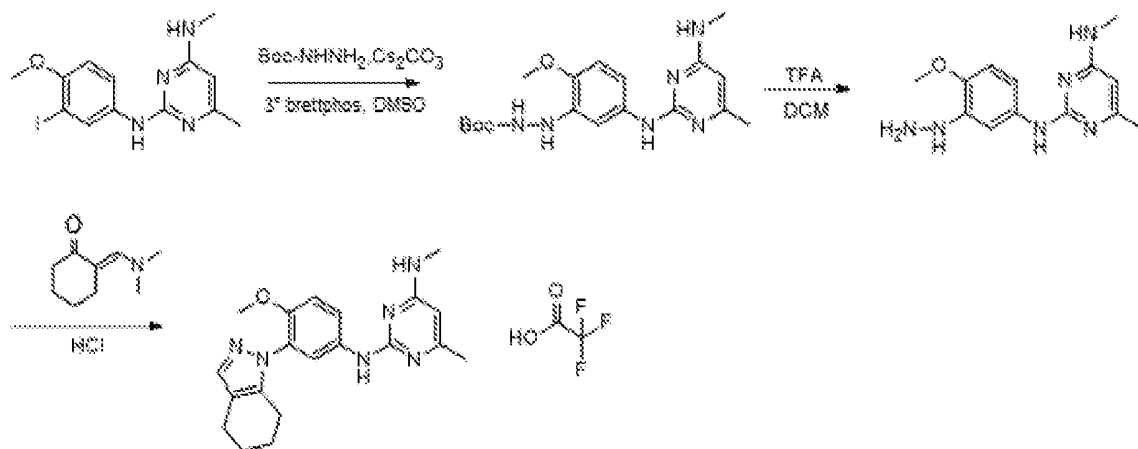
[563] LC-MS: (ES, *m/z*): RT=1,096 min, LCMS28, *m/z*=440,2 [M+1].

[564] Etapa 2: Síntese de 2-N-[3-[4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[565] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foi colocado N-[[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metil]carbamato de terc-butila (80 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 ml), e ácido trifluoroacético (1 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 25 °C. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; Fase Móvel A: Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN. Isso resultou em 52,4 mg do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 12: Síntese de Composto 26

[566] Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina, ácido trifluoroacético:



[567] Etapa 1: Síntese de 2-(2-metoxi-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butila:

[568] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (2 g, 5,40 mmol, 1,00 equiv), DMSO (20 ml), 3°

brettphos (388 mg), (terc-butoxi)carbo-hidrazida (566 mg, 4,28 mmol, 0,79 equiv), carbonato de césio (4,2 g, 12,85 mmol, 2,38 equiv). A solução resultante foi agitada por 12 h a 80 °C. A solução resultante foi extraída com 3x100 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 5x100 ml de água e 1x100 ml de cloreto de sódio. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 1,5 g (74%) do composto de título como um sólido marrom.

[569] LC-MS: (ES, m/z): RT=0,699 min, LCMS30, m/z =375,1[M+1].

[570] Etapa 2: Síntese de (2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]ciclo-hexan-1-ona:

[571] Em um frasco de 30 ml de fundo redondo foram colocados ciclo-hexanona (1 g, 10,19 mmol, 1,00 equiv). DMFDMA (1,3 g, 56,46 mmol, 5,54 equiv). A solução resultante foi agitada por 12 h a 80 °C. O produto bruto foi purificado por Flash-Prep-HPLC; fase móvel, diclorometano/CH₃OH = 60/40; Detector, UV 254 nm. Isso resultou em 150 mg (10%) do composto de título como um óleo amarelo.

[572] LC-MS: (ES, m/z): RT=4,90 min, GCMS04, m/z =153 [M].

[573] Etapa 3: Síntese de 2-N-(3-hidrazinil-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[574] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml foram colocados N-2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)(terc-butoxi)carbo-hidrazida (600 mg, 1,60 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 ml), e ácido trifluoroacético (3

ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 300 mg (68%) do composto de título como um sólido preto.

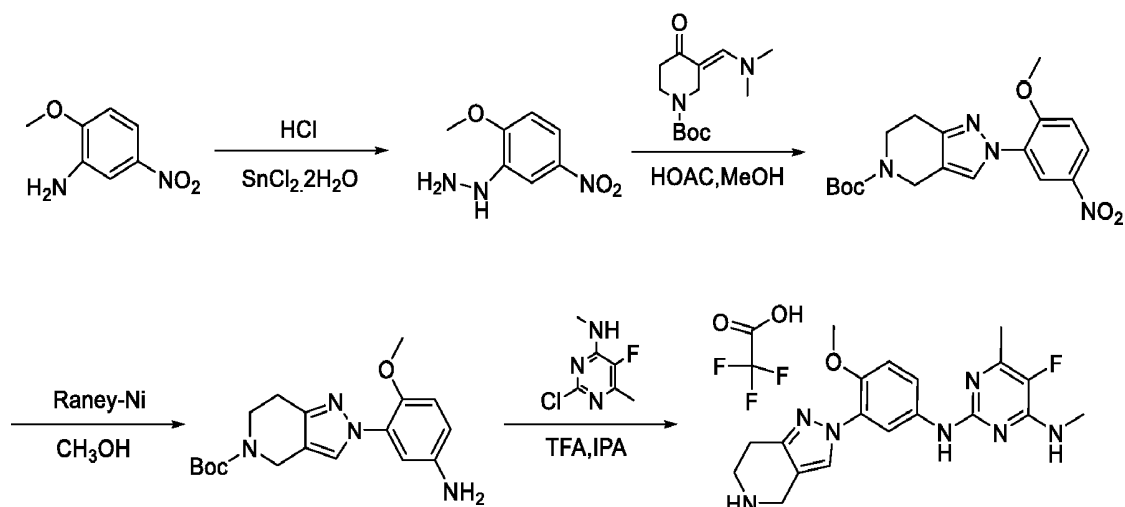
[575] LC-MS: (ES, m/z): RT=0,500 min, LCMS45, m/z =275,2[M+1].

[576] Etapa 4: Síntese de 2-N-[4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-1-il)fenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[577] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foram colocados 2-N-(3-hidrazinil-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (180 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv), (2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]ciclo-hexan-1-ona (100 mg, 0,65 mmol, 0,99 equiv), e cloreto de hidrogênio (0,1 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 70 °C. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; Fase Móvel A:Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN. Isso resultou em 22,5 mg (7%) do composto de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 13: Síntese de Composto 27

[578] Síntese de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina, ácido trifluoroacético:



[579] Síntese de 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina:

[580] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 250 ml foi colocado bromo(metil) magnésio (6 ml, 1,50 equiv), oxolano (10 ml), 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2 g, 11,98 mmol, 1,00 equiv), éter dimetílico de etileno glicol (10 ml), TEA (2 ml), e di-iodano (3 g, 11,82 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 h a 15 °C. Permitiu-se que a solução resultante reagisse, com agitação, por 1 min adicional enquanto a temperatura foi mantida a -5 °C em um banho de gelo/sal. A reação foi, então, bruscamente arrefecida com a adição de 100 ml de água. A solução resultante foi extraída com 3x100 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:5). Isso resultou em 700 mg (32%) do composto de título como um óleo amarelo.

[581] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0,84 min, LCMS15: *m/z* = 181 [M+1].

[582] Síntese de 2-cloro-5-fluoro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina:

[583] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foi colocada 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina (700 mg, 3,87 mmol, 1,00 equiv), CH_3NH_2 .THF (5 ml), TEA (1,2 g, 11,86 mmol, 3,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 20 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (700 mg) foi purificado por flash-prep-HPLC; fase móvel, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ =30%/70% de aumento em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ =40%/60% dentro de 10 min; detector, UV 254 nm. Isso resultou em 400 mg (59%) do composto de título como um sólido esbranquiçado.

[584] LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,01 min, LCMS15: m/z = 176,03 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 2,97 (s, 3H), 2,27 (d, J = 3,0 Hz, 3H).

[585] Síntese de (3E)-3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (para uso na Etapa 2):

[586] Em um frasco de fundo redondo de 20 ml foram colocados 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1 g, 5,02 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 ml), DMF-DMA (598 mg, 1,10 equiv). A solução resultante foi agitada por 6 h a 80 °C em um banho de óleo. O produto bruto (1 g) foi purificado por flash-prep-HPLC; fase móvel, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (NH_4HCO_3) =30%/70% em aumento para $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (NH_4HCO_3)=40%/60% dentro de 10 min, detector, UV 254 nm. Isso resultou em 800 mg (63%) do composto de título como um óleo amarelo.

[587] LC-MS: (ES, m/z): RT = 0,95 min, LCMS34: m/z = 255 [M+1].

[588] Etapa 1: Síntese de (2-metoxi-5-nitrofenil)hidrazina:

[589] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 250 ml foram colocados 2-metoxi-5-nitroanilina (2 g, 11,89 mmol, 1,00 equiv), e cloreto de hidrogênio (16 ml). A essa solução, foi adicionado NaNO_2 (904 mg, 13,10 mmol, 1,10 equiv) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, e a mistura resultante foi agitada por 1 h. A essa solução, foi adicionado $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{ H}_2\text{O}$ (5,45 g, 24,15 mmol, 2,20 equiv) dissolvido em HCl. A solução resultante foi agitada por 30 min a $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Os sólidos foram coletados por filtração. Os sólidos da solução foram dissolvidos em hidróxido de potássio (25%). Isso resultou em 1,3 g (60%) do composto de título como um sólido vermelho.

[590] LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,34 min, LCMS45: m/z = 184,07 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

[591] Etapa 2: Síntese de 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila:

[592] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foram colocados (2-metoxi-5-nitrofenil)hidrazina (200 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv), HOAc (197 mg, 3,28 mmol, 3,00 equiv), (3E)-3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (278 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv), e metanol (10 ml). A solução resultante foi agitada por 3 h a $65\text{ }^\circ\text{C}$ em um banho de

óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A solução resultante foi diluída com 10 ml de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3x20 ml de clorometano e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (20% de B). Isso resultou em 240 mg (59%) do composto de título como um sólido amarelo.

[593] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1,43 min, LCMS31: *m/z* = 375,16 [M+1].

[594] Etapa 3: Síntese de 1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila:

[595] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foram colocados 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 ml), Raney-Ni, hidrogênio. A solução resultante foi agitada por 1 h a 20 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 130 mg (71%) como um óleo amarelo.

[596] LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1,00min, LCMS33: *m/z* = 345,16 [M+1].

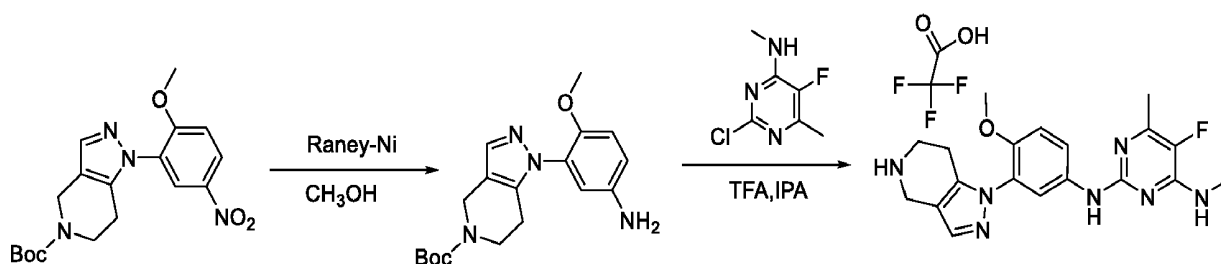
[597] Etapa 4: Síntese de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[598] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foram colocados 2-(5-amino-2-metoxifenil)-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila (110 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (180,7 mg, 1,60 mmol, 5,00 equiv), IPA (5 ml), e 2-cloro-5-fluoro-N,6-

dimetilpirimidin-4-amina (56 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto (110 mg) foi purificado por flash-prep-HPLC; fase móvel, H₂O(TFA):CH₃CN que aumenta para H₂O(TFA):CH₃CN=20% dentro de 20 min, detector, UV 254 nm. Isso resultou em 18,3 mg (12%) do composto de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 14: Síntese de Composto 28

[599] Síntese de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina, ácido trifluoroacético:



[600] Etapa 1: Síntese de 1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila:

[601] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foram colocados 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 ml), Raney-Ni e hidrogênio. A solução resultante foi agitada por 1 h a 20 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 130 mg (71%) de 1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo.

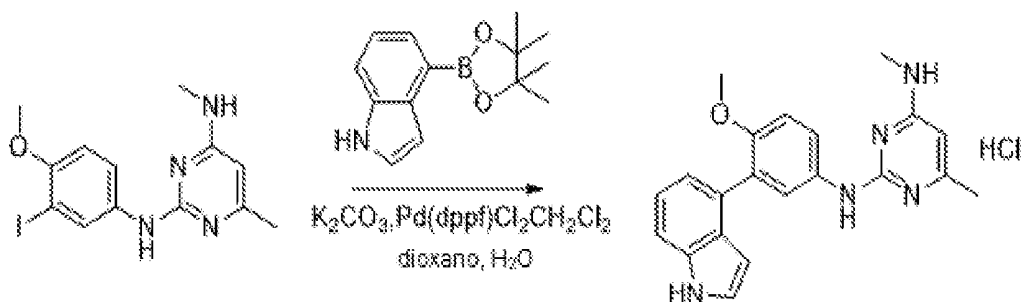
[602] LC-MS: (ES, m/z): RT = 0,99 min, LCMS15: m/z = 345,19 [M+1].

[603] Etapa 2: Síntese de 5-fluoro-2-N-(4-metoxi-3-[1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[604] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foram colocados 1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), IPA (10 ml), 2-cloro-5-fluoro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (50,9 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (98,5 mg, 0,87 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; fase móvel, água (0,05% de TFA) e ACN (5,0% de ACN até 73,0% em 7 min), detector, UV 254/220 nm. Isso resultou em 78,6 mg (54%) do composto de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 15: Síntese de Composto 33

[605] Síntese de cloridrato de 2-N-[3-(1H-indol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

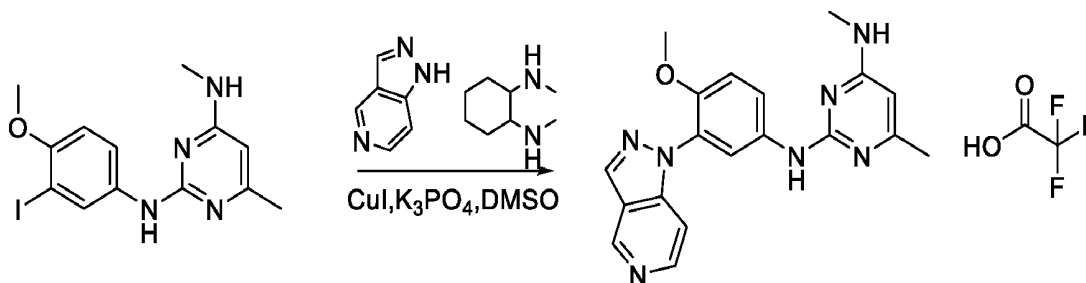


[606] Síntese de 2-N-[3-(1H-indol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[607] Em um frasco de 30 ml de fundo redondo foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv), dioxano (10 ml), água (3 ml), carbonato de potássio (336 mg, 2,43 mmol, 3,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (66 mg), e 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (295 mg, 1,21 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 h a 80 °C. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; Fase Móvel A: Água/0,05% de HCl, Fase Móvel B: ACN. Isso resultou em 44,1 mg (14%) do composto de título como um sólido.

Exemplo 16: Síntese de Composto 35

[608] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:



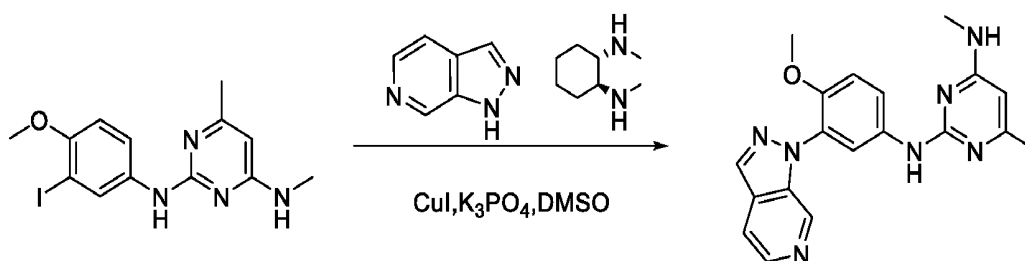
[609] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[610] Em um frasco de 30 ml de fundo redondo foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv), DMSO (4 ml), CuI (61 mg, 0,32 mmol, 0,40 equiv), K₃PO₄ (516 mg, 2,43 mmol, 3,00 equiv), 1H-pirazolo[4,3-c]piridina (385 mg, 3,23 mmol, 3,99 equiv), e 1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (92 mg, 0,65

mmol, 0,80 equiv). A solução resultante foi agitada por 12 h a 120 °C. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; Fase Móvel A: Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN. Isso resultou em 102,7 mg (27%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 17: Síntese de Composto 36

[611] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirrólo[2,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

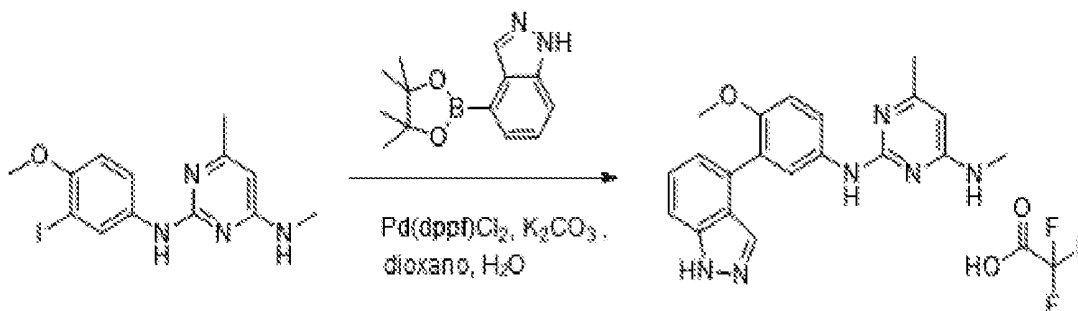


[612] Síntese de 2-N-(4-metoxi-3-[1H-pirrólo[2,3-c]piridin-1-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[613] Em um frasco de 20 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio foram colocados 1H-pirrólo[2,3-c]piridina (289 mg, 2,45 mmol, 3,02 equiv), CuI (61,6 mg, 0,32 mmol, 0,40 equiv), K₃PO₄ (516 mg, 2,43 mmol, 3,00 equiv), DMSO (5 ml), 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (300 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv), e (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (92,1 mg, 0,65 mmol, 0,80 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 de um dia para o outro a 100 °C. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC; fase móvel, água (10 mmol/L NH₄HCO₃) e ACN (25,0% de ACN até 31,0% em 12 min), detector, UV 254/220 nm. Isso resultou em 114,5 mg (39%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 18: Síntese de Composto 37

[614] Síntese de 2-N-[3-(1H-indazol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina; ácido trifluoroacético:

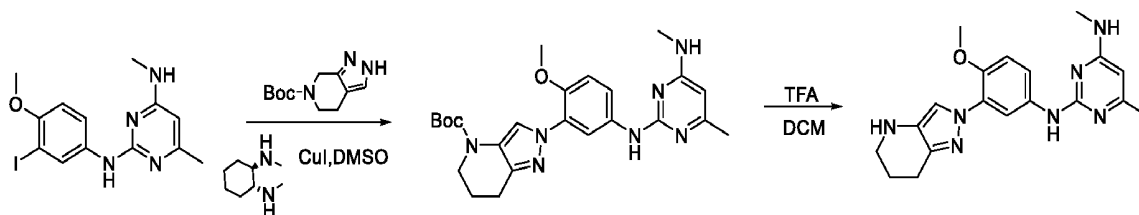


[615] Síntese de 2-N-[3-(1H-indazol-4-il)-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[616] Em um tubo vedado de 20 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (200 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (224 mg, 0,92 mmol, 1,70 equiv), carbonato de potássio (224 mg, 1,62 mmol, 3,00 equiv), dioxano (10 ml), água (2 ml), e Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (49 mg, 0,07 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 de um dia para o outro a 80 °C em um banho de óleo, então, concentrada sob vácuo. A solução resultante foi extraída com 3x80 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3x50 ml de água e 2x50 ml de salmoura. A mistura foi secada em sulfato de sódio anidro. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC; fase móvel, Fase Móvel A:Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN; detector, 254 nm. Isso resultou em 37,8 mg (15%) do composto de título como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 19: Síntese de Composto 56

[617] Síntese de cloridrato de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

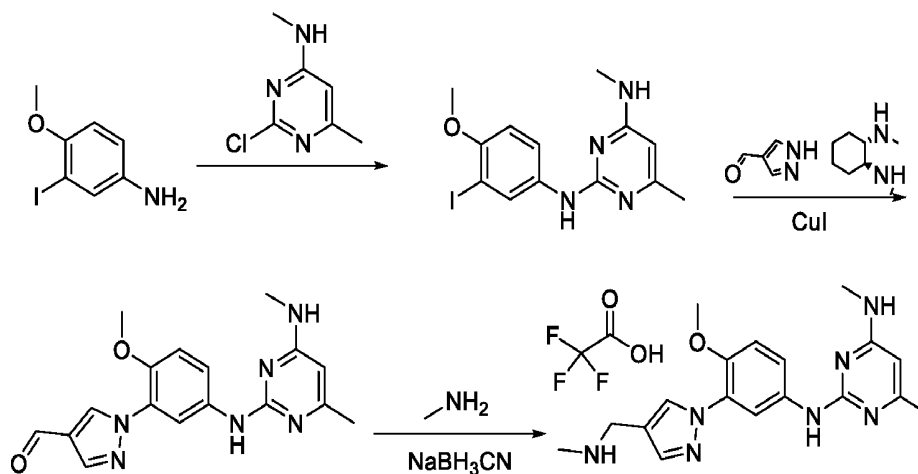


[618] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[619] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml, foram colocados 2-(2-metoxi-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5,6,7-tetra-hidro-4H-pirazolo[4,3-b]piridina-4-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (73 mg, 0,65 mmol, 3,00 equiv), e diclorometano (5 ml). A solução resultante foi agitada por 24 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H₂O (0,05% de TFA):ACN (1:1). Isso resultou em 16,1 mg (9%) dos compostos de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 20: Síntese de Composto 108

[620] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina



[621] Etapa 1: Síntese de 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina

[622] Em um frasco de fundo redondo de 500 ml, foram colocados 3-iodo-4-metoxianilina (20 g, 80,31 mmol, 1,00 equiv), IPA (240 ml), ácido trifluoroacético (17,6 g, 155,70 mmol, 2,00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (12,7 g, 80,58 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração. Isso resultou em 26 g (87%) do composto de título como um sólido marrom.

[623] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,058 min; LCMS33: m/z = 371 [M+1]. 2.

[624] Etapa 2: Síntese de 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído

[625] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (1 g, 2,70 mmol, 1,00 equiv), Tol (10 ml), CuI (154 mg, 0,81 mmol, 0,30 equiv), K_3PO_4 (1,72 g, 8,10 mmol, 3,00 equiv),

1H-pirazol-4-carbaldeído (262 mg, 2,73 mmol, 1,00 equiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (230 mg, 1,62 mmol, 0,60 equiv). A solução resultante foi agitada por 24 h a 140°C. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com água/ACN (1:50 a 1:10). As frações coletadas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 550 mg (60%) do composto de título como um sólido esbranquiçado.

[626] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,981 min; LCMS33: m/z = 339 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 9,91 (s, 1H), 8,77 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

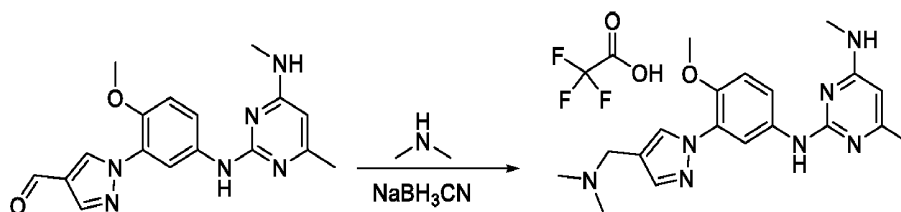
[627] Etapa 3: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina

[628] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml, foram colocados 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído (140 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), NaBH_3CN (5 g, 79,57 mmol, 192,30 equiv), metanol (233 mg, 7,27 mmol, 6,00 equiv), metanamina (104 mg, 3,35 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 19*250mm,5um; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (10,0% de ACN até 30,0% em 7 min); Detector, uv 254/220nm. Isso resultou em 47,5 mg (25%) do composto de

título como um sal de ácido trifluoroacético como um sólido branco.

Exemplo 21: Síntese de Composto 109

[629] Síntese de N2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

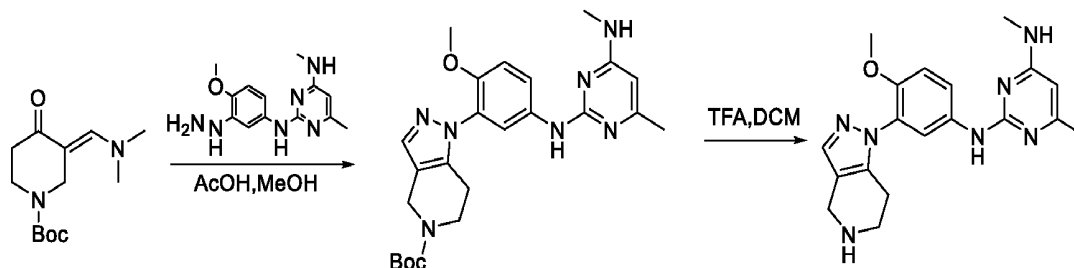


[630] Etapa 1: Síntese de N2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-4-metoxifenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[631] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml, foram colocados 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído (160 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv), NaBH₃CN (5 g, 79,57 mmol, 168,27 equiv), metanol (240 mg, 7,49 mmol, 4,00 equiv), dimetilamina (119 mg, 2,64 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 19*250mm,5um; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (15,0% de ACN até 35,0% em 7 min); Detector, uv 254/220nm. Isso resultou em 89,2 mg (39%) do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como um sólido branco.

Exemplo 22: Síntese de Composto 113:

[632] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[633] Etapa 1: Síntese de 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila:

[634] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados (3E)-3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 1,87 mmol, 1,00 equiv), AcOH (225 mg, 3,75 mmol, 2,00 equiv), metanol (10 ml), 2-N-(3-hidrazinil-4-metoxifenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (580 mg, 1,87 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 15 h a 65 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H₂O (0,05% de TFA):ACN (1:1). Isso resultou em 300 mg (26%) como um óleo amarelo.

[635] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1,18 min, LCMS 33: *m/z* = 466 [M+1].

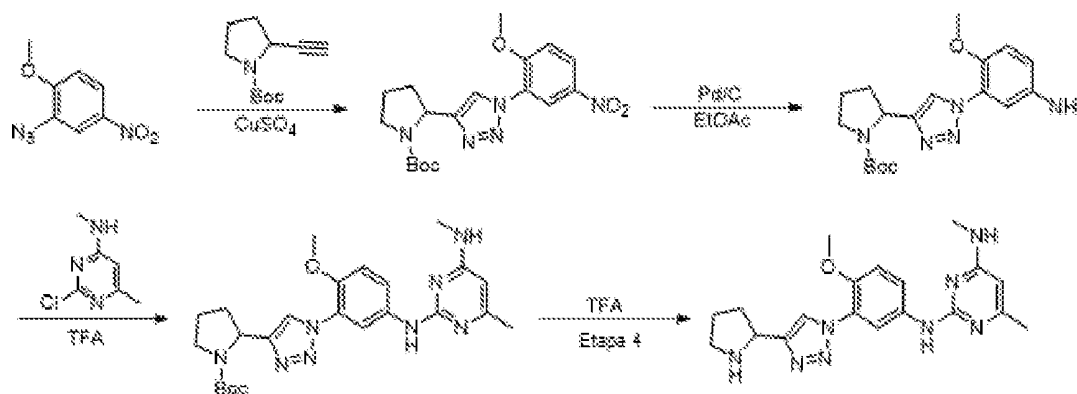
[636] Etapa 2: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[637] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml foi colocado 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-

il]amino]fenil)-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butila (300 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (290 mg, 1,92 mmol, 3,00 equiv), diclorometano (10 ml). A solução resultante foi agitada por 24 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H₂O(0,05%NH₄HCO₃):ACN (3:1). Isso resultou em 16,5 mg (7%) do composto de título como um sólido amarelo claro.

Exemplo 23: Síntese de Composto 137:

[638] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4-(pirrolidina-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[639] Etapa 1: Síntese de 2-[1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila:

[640] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados 2-azido-1-metoxi-4-nitrobenzeno (1 g, 5,15 mmol, 1,00 equiv), terc-butanol (10 ml), água (20 ml), dioxo(sulfonilideno)cobre (80 mg, 0,50 mmol, 0,10 equiv), 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (1,1 g, 5,53

mmol, 1,10 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 h a 80 °C em um banho de óleo. A solução resultante foi extraída com 20 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 550 mg (25%) do composto de título como um sólido amarelo.

[641] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,12 min, LCMS 53: m/z = 390 [M+1].

[642] Etapa 2: Síntese de 2-[1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila:

[643] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml, foram colocados 2-[1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (50 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), carbono em paládio (10 mg), acetato de etila (2 ml). A solução resultante foi agitada por 12 h a 25 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 30 mg (62%) do composto de título como um sólido amarelo.

[644] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,02 min, LCMS 33: m/z = 360 [M+1].

[645] Etapa 3: Síntese de 2-[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila:

[646] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi colocado 2-[1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (400 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (400 mg, 3,64 mmol, 3,00 equiv), IPA (10 ml), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (174

mg, 1,20 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. Os sólidos foram coletados por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 200 mg (36%) do composto de título como um sólido rosa.

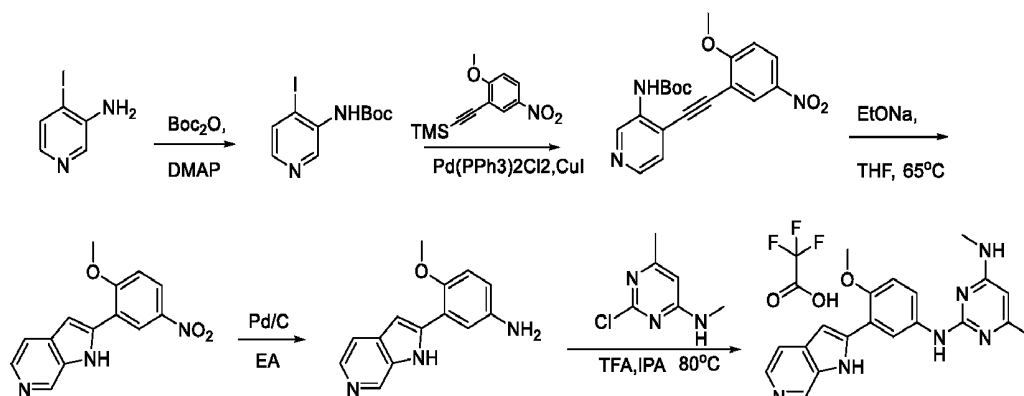
[647] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,32 min, LCMS 27: m/z = 481 [M+1].

[648] Etapa 4: Síntese de 2-[1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila:

[649] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi colocado 2-[1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (200 mg, 1,27 mmol, 3,00 equiv), diclorometano (8 ml). A solução resultante foi agitada por 24 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 5µm, 19*150mm; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (5,0% de ACN até 20,0% em 8 min); Detector, UV 254/220nm. Isso resultou em 21,8 mg do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como um sólido branco.

Exemplo 24: Síntese de Composto 157:

[650] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[651] Etapa 1: Síntese de N-(4-iodopiridin-3-il)carbamato de terc-butila:

[652] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados 4-iodopiridin-3-amina (2 g, 9,09 mmol, 1,00 equiv), Boc_2O (2,4 g, 11,00 mmol, 1,21 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,19 mmol, 0,90 equiv), diclorometano (50 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1: 10). Isso resultou em 1,9 g (65%) do composto de título como um sólido esbranquiçado.

[653] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0,719min, LCMS45: m/z = 321 [M+1].

[654] Etapa 2: Síntese de N-[4-[2-(2-metoxi-5-nitrofenil)etnil]piridin-3-il]carbamato de terc-butila

[655] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados N-(4-iodopiridin-3-il)carbamato de terc-butila (700

mg, 2,19 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (144 mg, 0,21 mmol, 0,09 equiv), CuI (83 mg, 0,44 mmol, 0,20 equiv), TEA (1,1 g, 10,87 mmol, 4,97 equiv), DMSO (5 ml), [2-(2-metoxi-5-nitrofenil)etinil]trimetilsilano (544 mg, 2,18 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 4 h a 50 °C. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas. Isso resultou em 420 mg (52%) do composto de título como um sólido amarelo.

[656] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT 0,880= min, LCMS45: *m/z* = 370 [M+1].

[657] Etapa 3: Síntese de 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrólo[2,3-*c*]piridina:

[658] Em um tubo vedado de 10 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados N-[4-[2-(2-metoxi-5-nitrofenil)etinil]piridin-3-il]carbamato de terc-butila (30 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv), EtONa (11 mg), etanol (2 ml). A mistura de reação final foi irradiada com radiação de micro-ondas por 2 h a 65 °C. O produto bruto foi usado na próxima reação sem purificação adicional.

[659] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): RT =1,715 min, LCMS30: *m/z* = 270 [M+1].

[660] Etapa 4: Síntese de 4-metoxi-3-[1H-pirrólo[2,3-*c*]piridin-2-il]anilina:

[661] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 50 ml, foram colocados 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrólo[2,3-*c*]piridina (109 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), acetato de etila (20 ml), carbono em paládio (30 mg), hidrogênio. A solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente.

Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 100 mg do composto de título como sólido marrom.

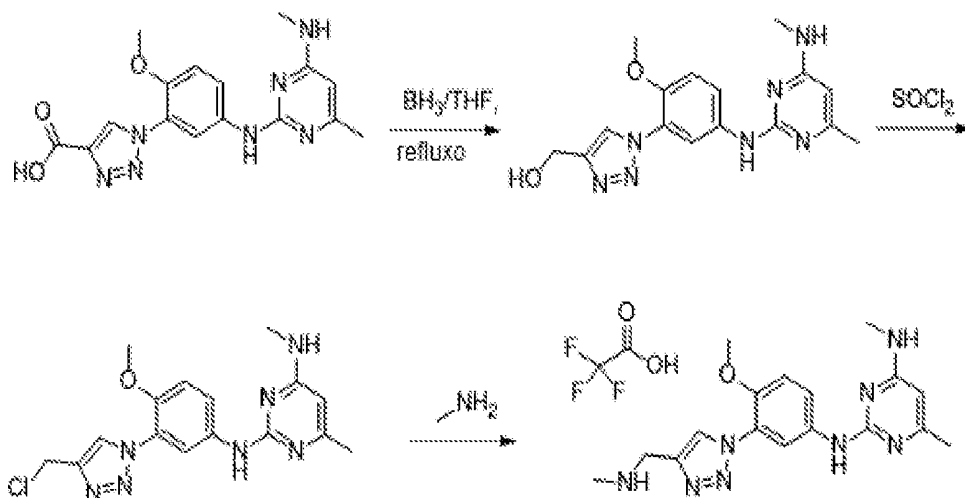
[662] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,041min, LCMS31: m/z = 270 [M+1].

[663] Etapa 5: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[664] Em um frasco de 40 ml, foram colocados 4-metoxi-3-[1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il]anilina (100 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), IPA (15 ml, 1,09 equiv), ácido trifluoroacético (156 mg, 1,38 mmol, 3,30 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (71,6 mg, 0,45 mmol, 3,30 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 h a 80 °C em um banho de óleo. O produto bruto (100 g) foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 19*250mm,5um; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (10,0% de ACN até 35,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm. 19,2 mg de produto foram obtidos e concentrados sob vácuo. Isso resultou em 19,2 mg (10%) do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 25: Síntese de Composto 159:

[665] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[666] Etapa 1: Síntese de [1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metanol:

[667] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados ácido 1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (700 mg, 1,97 mmol, 1,00 equiv), BH_3/THF (15 ml). A solução resultante foi agitada por 20 h a 20 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A reação foi, então, bruscamente arrefecida com a adição de 5 ml de. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com metanol/ H_2O (0,05% de TFA) (1/1). Isso resultou em 350 mg (52%) do composto de título como um sólido esbranquiçado.

[668] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,856 min; LCMS53: m/z = 342 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,42 - 8,28 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,01 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 3H).

[669] Etapa 2: Síntese de 2-N-[3-[4-(clorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[670] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados [1-(2-metoxi-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metanol (200 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (40 ml), cloreto de tionila (346 mg, 5,00 equiv), N,N-dimetilformamida (2 gotas). A solução resultante foi agitada por 1 h a 20 °C. A solução resultante foi diluída com 30 ml de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3x80 ml de diclorometano e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 137 mg (65%) do composto de título como um sólido esbranquiçado.

[671] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, *m/z*): TR = 0,994 min; LCMS15: *m/z* = 360 [M+1].

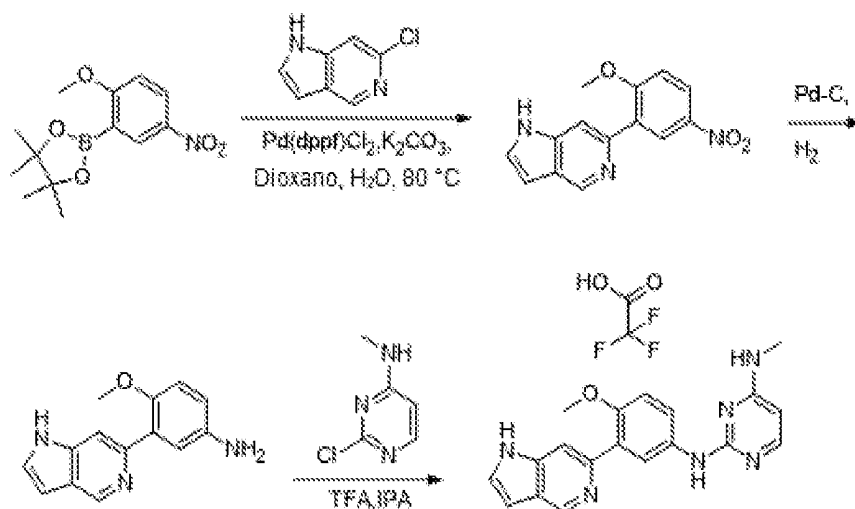
[672] Etapa 3: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[673] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados 2-N-[3-[4-(clorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-metoxifenil]-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (137 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), cloridrato de metanamina (127 mg, 1,88 mmol, 5,00 equiv), carbonato de potássio (420 mg, 3,04 mmol, 8,00 equiv), ACN (15 ml). A solução resultante foi agitada por 2 dias a 20 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-

AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 5um,19*150mm; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (5,0% de ACN até 20,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm. Isso resultou em 62,8 mg (35%) do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como um sólido branco.

Exemplo 26: Síntese de Composto 175:

[674] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirrólo[3,2-c]piridin-6-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina:



[675] Etapa 1: Síntese de 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrólo[3,2-c]piridina:

[676] Em um frasco de 30 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 6-cloro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina (500 mg, 3,28 mmol, 1,00 equiv), 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,1 g, 3,94 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (270 mg, 0,37 mmol, 0,11 equiv), carbonato de potássio (1,36 g, 9,84 mmol, 3,00 equiv), Dioxano (10 ml), água(1 ml). A solução resultante foi agitada por 4 h a 80 °C em um banho de óleo. A solução resultante

foi extraída com 3x30 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (60%). Isso resultou em 280 mg (bruto) do composto de título como um sólido amarelo.

[677] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0,543 min, LCMS30: m/z = 270 [M+1].

[678] Etapa 2: Síntese de 4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]anilina:

[679] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de H₂, foi colocada 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (280 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 ml), paládio em carbono (190 mg). A solução resultante foi agitada por 2 h a 20 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. Isso resultou em 190 mg (76%) do composto de título como um sólido marrom.

[680] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,702 min, LCMS15: m/z = 240 [M+1]. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,75 (s, 3H).

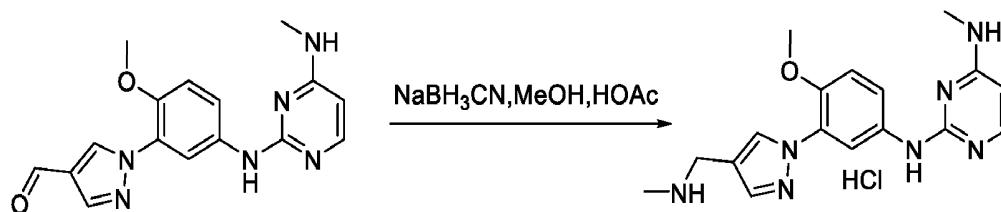
[681] Etapa 3: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina:

[682] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados 4-metoxi-3-[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]anilina (180 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv), 2-cloro-N-metilpirimidina-4-amina (107 mg, 0,75 mmol, 0,99 equiv), ácido trifluoroacético

(171,7 mg, 1,52 mmol, 2,02 equiv), IPA (5 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir :Coluna: X Select C18, 19*250 mm, 5 um; Fase Móvel A: Água/0,05% de TFA, Fase Móvel B: ACN; Taxa de fluxo: 25 ml/min; Gradiente: 25% de B a 64% de B em 15 min. Isso resultou em 67,8 mg (20%) do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como um sólido branco.

Exemplo 27: Síntese de Composto 181:

[683] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina:



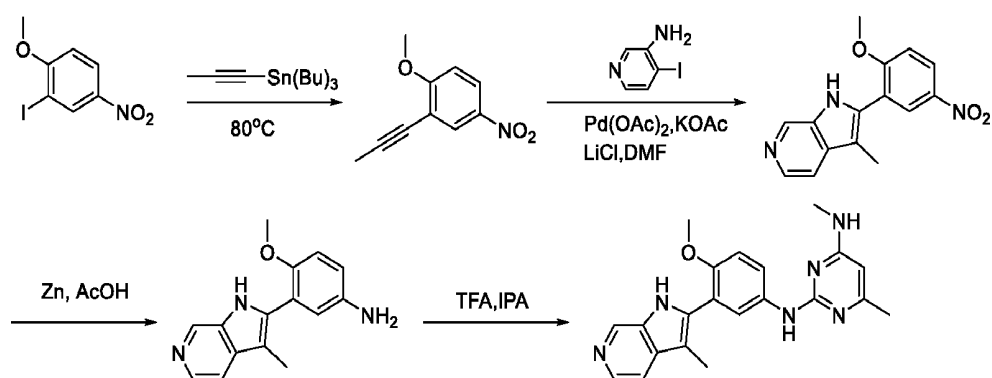
[684] Etapa 1: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina:

[685] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml, foram colocados 1-(2-metoxi-5-[[4-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído (80 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv), metanol (2 ml), metanamina (34 mg, 1,09 mmol, 2,00 equiv) e agitados por 15 min. Então, NaBH₃CN (93 mg, 1,48 mmol, 6,00 equiv), ácido acético (0,002 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 25 °C. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5um,19*150mm; fase

móvel, CH₃CN: Água (0,05% de HCl) = 1/9; Detector, UV 254/220nm. Isso resultou em 36,6 mg (37%) do composto de título como o sal de cloridrato como um sólido branco.

Exemplo 28: Síntese de Composto 200:

[686] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[687] Etapa 1: Síntese de 1-metoxi-4-nitro-2-(prop-1-in-1-il)benzeno:

[688] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 2-iodo-1-metoxi-4-nitrobenzeno (2,8 g, 10,03 mmol, 1,00 equiv), tributil(prop-1-in-1-il)estano (5 g, 15,19 mmol, 1,51 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (200 mg, 0,28 mmol, 0,03 equiv), dioxano (30 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 80 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (5%). Isso resultou em 1,06 g (55%) do composto de título.

[689] Etapa 2: Síntese de 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina:

[690] Em um frasco de 20 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 1-metoxi-4-nitro-2-(prop-1-in-1-il)benzeno (500 mg, 2,62 mmol, 1,00 equiv), 4-iodopiridin-3-amina (1,1 g, 5,00 mmol, 1,91 equiv), Pd(OAc)₂ (110 mg, 0,49 mmol, 0,19 equiv), KOAc (750 mg, 7,64 mmol, 2,92 equiv), LiCl (0,11 g), N,N-dimetilformamida (10 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, fase móvel, Detector, Xbridge C18 OBD 19*150mm. Isso resultou em 167 mg (23%) do composto de título.

[691] Etapa 3: Síntese de 4-metoxi-3-(3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)anilina:

[692] Em um frasco de 20 ml, foram colocados 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridina (150 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), Zn (300 mg), AcOH (8 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 25 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 115 mg (86%) do composto de título como um sólido amarelo.

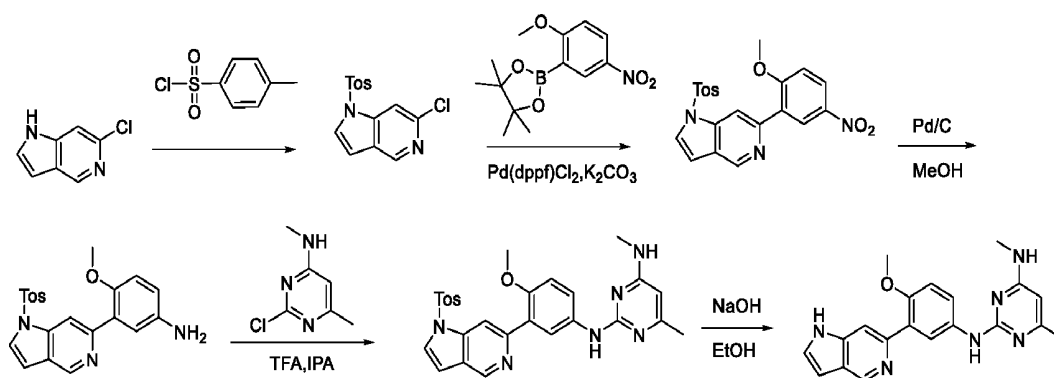
[693] Etapa 4: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[694] Em um frasco de 20 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 4-metoxi-3-[3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il]anilina (100 mg, 0,39

mmol, 1,00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (50 g, 317,26 mmol, 803,61 equiv), ácido trifluoroacético (150 g, 1,33 mol, 3.361,19 equiv), IPA (8 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 80 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 22 mg (11%) do composto de título como o sal de fluoreto de trifluoroacetila.

Exemplo 29: Síntese de Composto 206:

[695] Síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirrólo[3,2-c]piridin-6-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[696] Etapa 1: Síntese de 6-cloro-1-tosil-1H-pirrólo[3,2-c]piridina:

[697] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados 6-cloro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina (500 mg, 3,28 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (20 ml), hidreto de sódio (473 mg, 19,71 mmol, 6,00 equiv), cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (937 mg, 4,91 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 4 h a 80 °C. A solução resultante foi extraída com 200 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 900 mg (bruto) do composto de título que foi usado sem purificação adicional.

[698] Etapa 2: Síntese de 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina:

[699] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 6-cloro-1-[(4-metilbenzeno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (500 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv), 2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1094,1 mg, 3,92 mmol, 2,40 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (676,5 mg, 0,92 mmol, 3,00 equiv), carbonato de potássio (133,3 mg, 0,96 mmol, 0,10 equiv), água (20 ml), dioxano (2 ml). A solução resultante foi agitada por 3 h a 80 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (2:3). Isso resultou em 600 mg (bruto) do composto de título.

[700] Etapa 3: Síntese de 4-metoxi-3-(1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)anilina:

[701] Em um frasco de 50 ml, foram colocados 6-(2-metoxi-5-nitrofenil)-1-[(4-metilbenzeno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (400 mg, 0,94 mmol, 1,00 equiv), carbono em paládio (200 mg), metanol (20 ml), hidrogênio. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 250 mg (bruto) do composto de título.

[702] Etapa 4: Síntese de N²-(4-metoxi-3-(1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)fenil)-N⁴,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

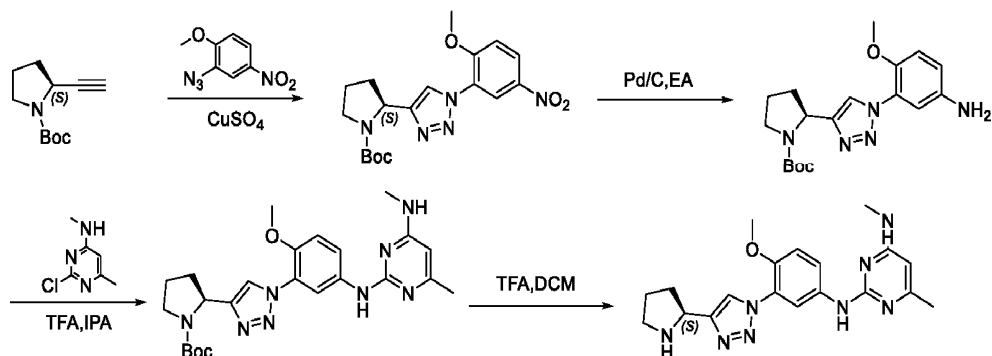
[703] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados 4-metoxi-3-[1-[(4-metilbenzeno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]anilina (200 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (80 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (147 mg, 1,30 mmol, 2,00 equiv), IPA (10 ml). A solução resultante foi agitada por 5 h a 80 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 250 mg (96%) do composto de título.

[704] Etapa 5: Síntese de N2-(4-metoxi-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[705] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados 2-N-(4-metoxi-3-[1-[(4-metilbenzeno)sulfonil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]fenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (200 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de sódio (156 mg, 3,90 mmol, 10,00 equiv), etanol (20 ml). A solução resultante foi agitada por 3 h a 80 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1:1). O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150mm, 5µm; fase móvel, Água (10 mmol/L NH₄HCO₃) e ACN (30,0% de ACN até 43,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm. Isso resultou em 24 mg (17%) do composto de título como um sólido branco.

Exemplo 30: Síntese de Composto 212:

[706] Síntese de (S)-N2-(4-metoxi-3-(4-(pirrolidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[707] Etapa 1: Síntese de (S)-2-(1-(2-metoxi-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila:

[708] Em um frasco de 20 ml, foram colocados (S)-2-(1-(5-amino-2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (preparado como par ao composto 137 que inicia com (S)-2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butila, 1 g, 2,78 mmol, 1,00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (525 mg, 3,33 mmol, 1,20 equiv), ácido trifluoroacético (958 mg, 8,47 mmol, 3,05 equiv), IPA (9 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 80 °C. Os sólidos foram coletados por filtração. Isso resultou em 800 mg (60%) de composto de título.

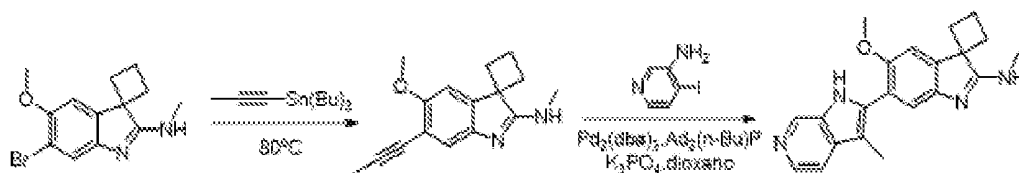
[709] Etapa 2: Síntese de (S)-N2-(4-metoxi-3-(4-(pirrolidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[710] Em um frasco de 20 ml, foram colocados (2S)-2-[1-(2-metoxi-5-[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-

il]amino]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (3 ml), diclorometano (3 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 57,8 mg (37%) do composto de título.

Síntese de Composto 238

[711] Síntese de 5'-metoxi-N-metil-6'-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-amina:



[712] Etapa 1: Síntese de 5'-metoxi-N-metil-6'-(prop-1-in-1-il)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-amina:

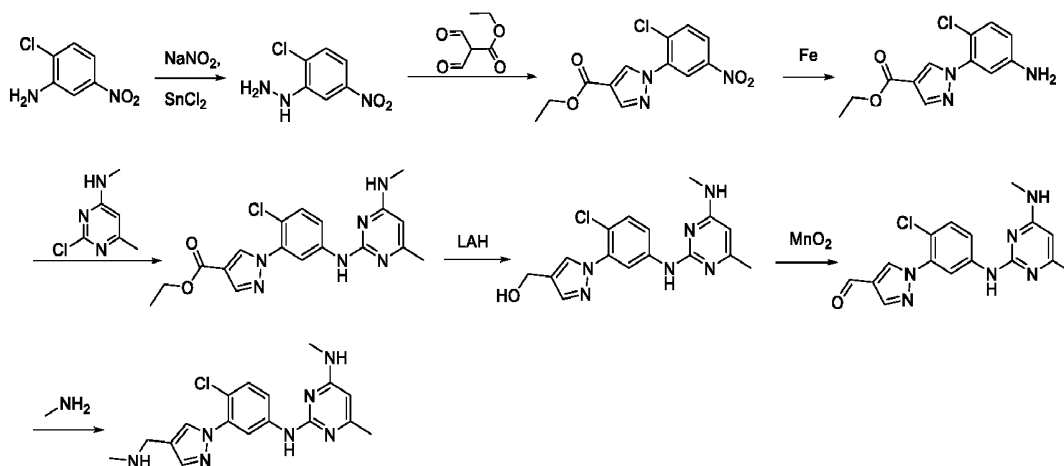
[713] Em um frasco de 20 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 6-metoxi-N-metilspiro[ciclobutano-1,3-indol]-2-amina (300 mg, 1,02 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (142 mg, 0,20 mmol, 0,20 equiv), dioxano (8 ml), tributil(prop-1-in-1-il)estano (500 mg, 1,52 mmol, 1,49 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 80 °C. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/hexano (30%). Isso resultou em 193 mg (75%) do composto de título.

[714] Etapa 2: Síntese de 5'-metoxi-N-metil-6'-(3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-amina:

[715] Em um frasco de 20 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 5-etoxi-N-metil-6-prop-1-in-1-il)espiro[ciclobutano-1,3-indol]-2-amina (50 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 mg, 0,04 mmol, 0,22 equiv), $\text{Ad}_2(\text{n-Bu})\text{P}$ (38 mg), K_3PO_4 (80 mg, 0,38 mmol, 1,92 equiv), dioxano (5 ml), 4-iodopiridin-3-amina (90 mg, 0,41 mmol, 2,08 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 120 °C. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas. Isso resultou em 29,7 mg (33%) do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como um sólido amarelo.

Síntese de Composto 262:

[716] Síntese de N2-(4-cloro-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[717] Etapa 1: 1. Síntese de (2-cloro-5-nitrofenil)hidrazina:

[718] Em um frasco de fundo redondo de 250 ml, foram colocados 2-cloro-5-nitroanilina (3 g, 17,38 mmol, 1,00 equiv), cloreto de hidrogênio (60 ml), NaNO₂ (1,5 g, 21,74 mmol, 1,25 equiv), SnCl₂ (10 g, 52,74 mmol, 3,03 equiv). A solução resultante foi agitada por 1,5 h a 0 °C em um banho de gelo/sal. Os sólidos foram coletados por filtração. Isso resultou em 8 g (bruto) do composto de título como um sólido amarelo.

[719] Etapa 2: Síntese de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[720] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados (2-cloro-5-nitrofenil)hidrazina (1 g, 5,33 mmol, 1,00 equiv), etanol (40 ml), 2-formil-3-oxopropanoato de metila (760 mg, 5,34 mmol, 1,00 equiv). A mistura de reação final foi irradiada com radiação de micro-ondas por 2 h a 80 °C. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 600 mg (bruto) do composto de título que foi usado sem purificação adicional.

[721] Dados Analíticos: ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,69 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,39 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H).

[722] Etapa 3: Síntese de 1-(5-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[723] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (900 mg, 3,04 mmol, 1,00 equiv), Fe (900

mg, 5,00 equiv), NH_4Cl (900 mg, 15,13 mmol, 5,00 equiv), etanol/ H_2O (15 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. Os sólidos foram removidos por filtração. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com H_2O (0,05% NH_4HCO_3):ACN (1:1). Isso resultou em 600 mg (67%) do composto de título.

[724] Etapa 4: Síntese de 1-(2-cloro-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[725] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados 1-(5-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (532 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (458 mg, 4,05 mmol, 2,00 equiv), IPA (15 ml), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (316 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h a 60 °C em um banho de óleo. Os sólidos foram coletados por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 500 mg (61%) do composto de título como um amarelo claro

[726] Etapa 5: Síntese de (1-(2-cloro-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-il)metanol:

[727] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 1-(2-cloro-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (500 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv), LAH (450 mg, 11,86 mmol, 9,00 equiv), tetra-hidrofurano (30 ml). A solução resultante foi agitada por 2 h a 25 °C. A reação foi, então, bruscamente arrefecida pela adição

de. A solução resultante foi extraída com 2x30 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 300 mg (61%) do composto de título.

[728] Etapa 6: Síntese de 1-(2-cloro-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído:

[729] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados [1-(2-cloro-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (500 mg, 1,45 mmol, 1,00 equiv), MnO₂ (500 mg, 5,75 mmol, 3,97 equiv), diclorometano (10 ml). A solução resultante foi agitada por 14 h a 40 °C em um banho de óleo. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 300 mg (54%) do composto de título.

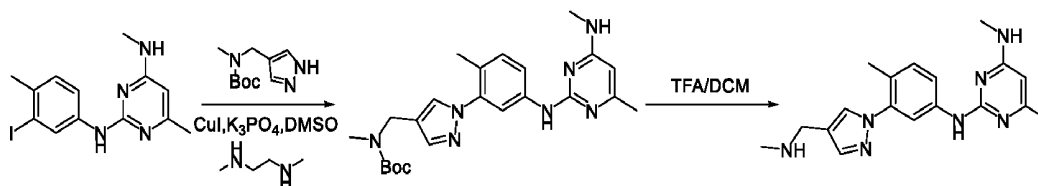
[730] Etapa 7: Síntese de N2-(4-cloro-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[731] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foram colocados 1-(2-cloro-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído (300 mg, 0,88 mmol, 1,00 equiv), NaBH₃CN (150 mg, 2,59 mmol, 3,00 equiv), metanol (10 ml), AcOH (0,01 ml), metanamina (300 mg, 4,46 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 12 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 5um,19*150mm; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (5,0% de ACN até 15,0% em 12 min); Detector, UV 254/220nm. Isso

resultou em 88,8 mg (22%) do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como um sólido branco.

Síntese de Composto 286:

[732] Síntese de N4,6-dimetil-N2-(4-metil-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina:



[733] Etapa 1: Síntese de metil((1-(2-metil-5-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butila:

[734] Em um tubo vedado de 20 ml, foram colocados 2-N-(3-iodo-4-metilfenil)-4-N,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), N-metil-N-(1H-pirrol-3-ilmetil)carbamato de terc-butila (62 mg, 0,29 mmol, 1,04 equiv), CuI (11 mg, 0,06 mmol, 0,20 equiv), K₃PO₄ (178 mg, 0,84 mmol, 2,97 equiv), metil[2-(metilamino)etil]amina (10 mg, 0,11 mmol, 0,40 equiv), DMSO (8 ml). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 120 °C. A solução resultante foi diluída com de H₂O. A solução resultante foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas. A mistura resultante foi lavada com H₂O. A mistura foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 100 mg (81%) do composto de título.

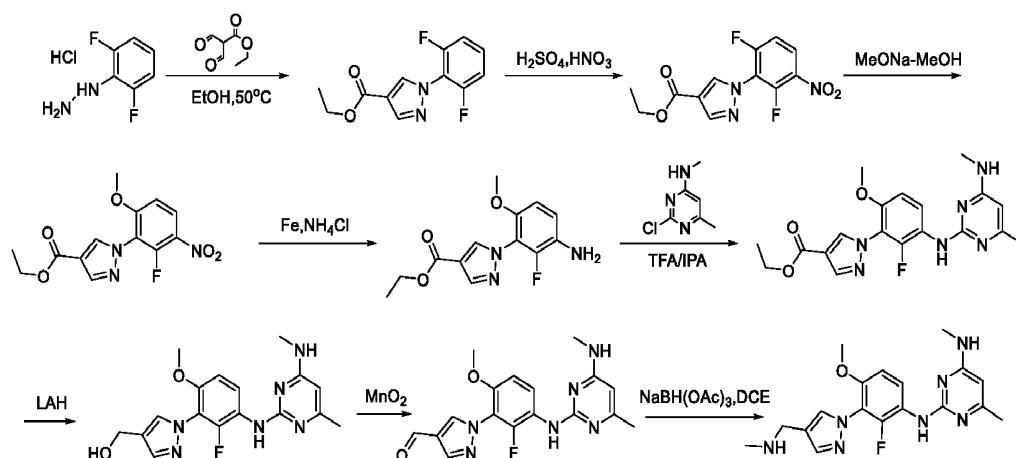
[735] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT=0,815 min, m/z =438 [M+1].

[736] Etapa 2: Síntese de N4,6-dimetil-N2-(4-metil-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina:

[737] Em um frasco de fundo redondo de 25 ml, foram colocados N-metil-N-[[1-(2-metil-5-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirrol-3-il]metil]carbamato de terc-butila (100 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (1 ml), diclorometano (5 ml). A solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 5um,19*150mm; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (5,0% de ACN até 23,0% em 12 min); Detector, UV 254/220nm. Isso resultou em 41,7 mg (40%) do composto de título como o sal de ácido trifluoroacético como óleo amarelo claro.

Síntese de Composto 317:

[738] Síntese de N2-(2-fluoro-4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:



[739] Etapa 1: Síntese de 1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[740] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados (2,6-difluorofenil)hidrazina (1 g, 6,94 mmol, 1,00 equiv), etanol (12 ml), 2-formil-3-oxopropanoato de etila (1,2 g, 8,33 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada por 2h a 50 °C em um banho de óleo. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com PE/EA = 50/1. As frações coletadas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 1,18 g (67%) do composto de título.

[741] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,269 min; LCMS53: m/z = 253 [M+1]⁺

[742] Etapa 2: Síntese de 1-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[743] Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 50 ml, foram colocados 1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (1,1 g, 4,36 mmol, 1,00 equiv), H₂SO₄ (5 ml), HNO₃ (2 ml) foi adicionado por gotejamento a 0 °C com um

banho de água/gelo. A solução resultante foi agitada por 4 h a 25 °C. A solução resultante foi extraída com 3x20 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mesma foi secada com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com PE/EA = 3/1. As frações coletadas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 1 g (77%) do composto de título.

[744] Dados Analíticos: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1,264 min; LCMS15: m/z = 298[M+1]+

[745] Etapa 3: Síntese de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[746] Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram colocados 1-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (1 g, 3,36 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 ml), metóxido de sódio em solução de metanol (m/z = 35%, 0,5 ml, 1,0 equiv) foi adicionado por gotejamento a 0 °C,. A solução resultante foi agitada por 2 h a 0 °C. Então, a mistura resultante foi bruscamente arrefecida por NH₄Cl (aq) em 10ml, extraída por EA 20 ml*3, secada com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com PE/EA = 10/1. As frações coletadas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 500 mg (48%) do composto de título como um óleo amarelo.

[747] Etapa 4: Síntese de 1-(3-amino-2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[748] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi colocado 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (500 mg, 1,62 mmol, 1,00 equiv), etanol (10

ml), água (3 ml), Fe (453 mg, 8,08 mmol, 5 equiv), NH₄Cl (857 mg, 16,02 mmol, 9,91 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h a 80 °C em um banho de óleo. Os sólidos foram removidos por filtração. O solvente resultante foi concentrado sob vácuo. O resultante foi extraído com 3x20 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas, secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo. Isso resultou em 400 mg (89%) do composto de título.

[749] Etapa 5: Síntese de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila:

[750] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi colocado 1-(3-amino-2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (400 mg, 1,43 mmol, 1,00 equiv), 2-cloro-N,6-dimetilpirimidin-4-amina (270 mg, 1,71 mmol, 1,20 equiv), IPA (20 ml), ácido trifluoroacético (3 ml). A solução resultante foi agitada por 3 h a 80 °C em um banho de óleo. Permitiu-se que a mistura resultante resfriasse à r.t. Então filtrado, o sólido foi coletado. Isso resultou em 500 mg (87%) do composto de título.

[751] Etapa 6: Síntese de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-il)metanol:

[752] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi colocado 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (400 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), tetra-hidrofurano (10 ml), LAH (114 mg, 3,00 mmol, 3,01 equiv) foi adicionado por batelada. A solução resultante foi agitada por 1

h a 25 °C. A reação foi, então, bruscamente arrefecida pela adição de 114 mg de água. Então, 114 mg de NaOH (aq, m/z = 15%) e 342 mg de água, 20 ml de EA foram adicionados. A mesma foi agitada à r.t. por 30 min. Os sólidos foram removidos por filtração, a solução resultante foi secada com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob vácuo. Isso resultou em 300 mg (84%) do composto de título.

[753] Etapa 7: Síntese de 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-((4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído:

[754] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi colocado 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (300 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv), clorofórmio (15 ml), MnO₂ (730 mg, 8,40 mmol, 10,03 equiv). A solução resultante foi agitada por 8 h a 70 °C em um banho de óleo. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 200 mg (67%) do composto de título.

[755] Etapa 8: Síntese de N²-(2-fluoro-4-metoxi-3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N⁴,6-dimetilpirimidina-2,4-diamina:

[756] Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, foi colocado 1-(2-fluoro-6-metoxi-3-[[4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)-1H-pirazol-4-carbaldeído (100 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv), DCE (10 ml), metanamina (200 mg, 6,44 mmol, 22,95 equiv), STAB (180 mg, 0,85 mmol, 3,03 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h a 25 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir

(2#SHIMADZU (HPLC-01)): Coluna, Coluna XBridge Prep C18 OBD, 19*150mm 5um; fase móvel, Água (0,05% de TFA) e ACN (5,0% de ACN até 23,0% em 10 min); Detector, UV 220/254nm. Isso resultou em 66,5 mg (49%) do composto de título.

[757] Outros compostos foram sintetizados de maneira similar e os dados de caracterização são listados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Nº de Composto	Dados
1	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,958 min, LCMS 33: m/z = 366 [M+1]. ^1H -RMN: (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 5H), 2,19 (s, 3H).
2	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,504min, LCMS 33: m/z = 380 [M+1]. ^1H RMN: (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 - 8,10 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88 - 3,52 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (d, J = 2,4 Hz, 3H).
3	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,022 min, LCMS 33: m/z = 380,2 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,17 - 2,94 (m, 8H), 2,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
4	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,06min, LCMS28, m/z =394,2 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,93 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,30 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,34 - 2,29 (m, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H).

5	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,020 min, LCMS28, m/z = 394,2 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H).
6	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,963 min, LCMS27: m/z = 380,1 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,91 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
7	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,901 min, LCMS15: m/z = 366,2 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
8	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,985 min, LCMS 07: m/z = 367 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,06 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 5,6 Hz, 5H), 2,99 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
9	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,696 min, LCMS 07, m/z =381 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 4H), 3,93 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,82 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,31 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
10	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,863 min, LCMS 07: m/z = 380 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 - 7,63 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,46 - 3,42 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 8H), 2,30 (s, 3H).

11	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,039 min, LCMS 28, m/z =326 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 16,7, 9,0 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
12	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,175 min; LCMS53: m/z = 311 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,03 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
13	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,531 min, LCMS28, m/z =352 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,225 - 2,137 (m, 1H), 1,181 - 1,116 (m, 2H), 1,06 - 0,94 (m, 2H).
14	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,463 min, LCMS07: m/z = 351 [M+1]. ^1H RMN: (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,23 - 7,98 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,9, 1H), 7,45 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,09 - 0,71 (m, 2H), 0,70 - 0,39 (m, 2H).
15	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,30 min, LCMS 28: m/z = 311 [M+1]. ^1H RMN: (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,57 - 6,47 (m, 1H), 6,28 - 5,98 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 3H).
19	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,407 min, LCMS28: m/z = 367,1 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,1 Hz, 5H), 3,12 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).
21	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,834 min, LCMS 07: m/z = 367 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,31 (d, J = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 6,06 (d, J

	= 1,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,78 (d, J = 6,5, 4,9 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,43 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
22	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,992min LCMS 33: m/z = 366 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,18 - 8,07 (m, 2H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 5H), 2,45 - 2,29 (m, 3H).
23	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,963min, LCMS31, m/z =340,4 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,01 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H).
24	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,357 min; LCMS07: m/z = 340 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,88 - 7,70 (m, 3H), 7,51 - 7,15 (m, 1H), 6,79 - 6,53 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
26	LC-MS: (ES, m/z): TR=2,978min, LCMS31, m/z =365,4[M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 6,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,96 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 2,31 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 4H).
27	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,99min, LCMS28: m/z = 384,19 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 5H), 2,36 (d, J = 2,9 Hz, 3H).
28	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,99min, LCMS15: m/z = 384,19 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,35-7,2 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 2,9 Hz, 3H).

30	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,929 min, LCMS28, m/z =380 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,00 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 20,3, 9,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,90 - 4,73 (m, 2H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 3,89 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 2,98 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 6H).
31	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,221 min, LCMS 07, m/z =381 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 0H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 3H), 4,64 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 3,28 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
32	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,81 min, LCMS 33: m/z = 366,2 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,87 - 7,68 (m, 3H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 6,05 - 5,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,19 (d, J = 6,3 Hz, 2H).
33	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,375min, LCMS15, m/z =360,2 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,07 (m, 2H), 7,04 - 6,95 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H).
35	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,966min, LCMS15, m/z =362,2 [M+1]. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,58 (s, 1H), 8,93 - 8,88 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,06 - 6,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,33 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
36	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,045 min, LCMS28, m/z =362 [M+1]. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 5,7, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

37	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,274min LCMS 15, m/z =361 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,39 (m, 3H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 5,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
38	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,077 min, LCMS 07: m/z = 363 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,37 - 9,16 (m, 1H), 8,97 - 8,77 (m, 1H), 8,46 (d, J = 4,9, 2,7 Hz, 1H), 8,35 - 8,21 (m, 1H), 7,72 - 7,49 (m, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 6,07 - 5,91 (m, 1H), 3,97 (d, J = 12,7, 5,6, 2,5 Hz, 3H), 2,98 (d, J = 17,2, 8,0, 4,1 Hz, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 3H).
39	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,358 min, LCMS45, m/z=376 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,35 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,02 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,25 - 5,94 (m, 1H), 3,87 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,46 - 2,23 (m, 3H).
40	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,028 min, LCMS 28: m/z = 361 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,75 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,41 - 8,21 (m, 1H), 8,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,97 - 6,31 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,35 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
41	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,041 min, LCMS28, m/z=362 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,18 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 6,1, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
42	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,847 min; LCMS48: m/z = 361 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,55 - 6,41 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H).
43	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,243 min; LCMS53: m/z = 367 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,14 (s, 1H),

	7,82 (s, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,95 - 2,92 (m, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).
45	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,911 min, LCMS15: m/z = 280 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 5,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
47	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,997 min; LCMS53: m/z = 362 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,91 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
48	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,092 min; m/z = 361 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,85 - 8,71 (m, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 7,78 - 7,42 (m, 3H), 6,91 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 3,86 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,85 - 2,69 (m, 3H), 2,12 - 1,97 (m, 3H).
50	LC-MS: (ES, m/z):TR = 0,652 min; LCMS45: m/z = 367 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,39 - 8,27 (m, 2H), 6,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
54	LC-MS: (ES, m/z): TR =0,397 min, LCMS53: m/z = 382 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,87 - 7,63 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 - 3,42 (m, 2H), 3,11 (s, 5H), 2,98 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,44 - 2,29 (m, 3H).
56	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,966min; LCMS 33: m/z =366 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30 - 2,24 (m,

	2H).
57	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,935 min, LCMS53: m/z = 381,3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 7H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
60	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,116 min, LCMS 28: m/z = 364 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,96 - 8,88 (m, 2H), 8,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
61	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,992 min, LCMS28, m/z=369 [M+1]. 1H-RMN: δ 9,08 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,01 (q, J = 0,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,02 (d, J = 3,4 Hz, 9H), 2,32 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
62	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,97min, LCMS28: m/z = 370,17 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,25-9,2 (m, 1H), 8,81 - 8,57 (m, 1H), 8,54 - 8,35 (m, 1H), 6,34 - 6,00 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 9H), 2,57 - 2,26 (m, 3H).
65	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,412 min; LCMS07: m/z = 381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,73 - 4,25 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,93 - 3,42 (m, 2H), 3,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18 - 2,95 (m, 6H), 2,67 - 2,36 (m, 3H).
66	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,974 min, LCMS33: m/z = 369,3 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 9H), 2,34 (s, 3H).
67	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,008 min, LCMS28, m/z=381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,04 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,36 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).
68	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,766 min, LCMS28, m/z=399

	[M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,05 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,63 - 5,30 (m, 1H), 4,81 - 4,66 (m, 4H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
69	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,933 min; LCMS07: m/z = 422 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,84 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,70 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).
70	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,999 min; LCMS33: m/z = 394 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,26 - 2,82 (m, 7H), 2,82 - 2,7 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
73	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,663 min, LCMS15: m/z = 369,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,49 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,05 - 5,98 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,01 (s, 9H), 2,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
74	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,992 min; LCMS33: m/z = 369 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 - 8,52 (m, 2H), 8,49 - 8,19 (m, 1H), 8,05 - 7,73 (m, 1H), 6,15 - 5,79 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,90 (s, 6H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
75	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,161 min, LCMS 33: m/z = 408,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,96 - 3,75 (m, 5H), 2,97 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,79 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H).
76	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,462 min; LCMS28: m/z = 382 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,73 - 7,61

	(m, 3H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 6,45 - 6,40 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,97 - 1,73 (m, 3H).
77	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,290 min, LCMS 07, m/z=467 [M+1]. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,98 - 5,97 (m, 0H), 5,96 (s, 1H), 4,868 (s, 2H), 3,98 (d, J = 6,2, 4,5 Hz, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,54 (s, 10H).
78	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,426 min, LCMS28, m/z=366 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,69 (m, 1H), 7,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
79	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,923 min, LCMS28, m/z=380 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,07 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 14,2 Hz, 5H), 2,98 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
81	LC-MS: (ES, m/z): TR = 5,04 min, HPLC 07, m/z = 393,2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
82	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,045 min, LCMS33: m/z = 406,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 0,67 - 0,48 (m, 4H).
83	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,021 min, LCMS28, m/z=380 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,97 (s, 1H),

	4,65 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 3,6 Hz, 5H), 3,15 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
84	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,015 min, LCMS28, m/z=366 [M+H]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 6,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,01 - 5,94 (m, 1H), 4,58 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 4,53 - 4,43 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,29 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
86	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,172 min, LCMS27: m/z = 426,1 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,16 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,73 - 4,70 (m, 2H), 4,50 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,78 - 3,70 (m, 4H), 2,35 (s, 7H), 2,21 (s, 3H).
87	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,376 min, LCMS07: m/z = 451 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44 - 2,40 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).
88	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,24 min, LCMS 33: m/z = 492 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 - 8,13 (m, 2H), 7,39 - 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 3,65 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,16 - 3,14 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
93	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,268 min, LCMS28, m/z=362 [M+H]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,81 - 8,66 (m, 2H), 7,88 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
94	LC-MS: (ES, m/z): TR=2,462 min, LCMS31, m/z=396 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J

	= 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,00 (d, J = 15,7 Hz, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 3H), 2,13 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H).
95	LC-MS: (ES, m/z):TR = 1,113 min; LCMS07: m/z = 382 [M+1]. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,19 - 8,05 (m, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,51 - 7,13 (m, 1H), 6,61 - 6,29 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,54 - 2,19 (m, 3H), 2,01 (s, 3H).
96	LC-MS: (ES, m/z):TR = 3,599 min; LCMS07: m/z = 396 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,23 - 8,06 (m, 2H), 7,57 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,06 (m, 1H), 6,48 - 6,36 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 3H), 3,21 - 2,87 (m, 6H), 2,51 - 2,17 (m, 6H).
99	LC-MS: TR= 1,04 min, LCMS 28: m/z = 376 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 9,83 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,34 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
100	LC-MS: (ES, m/z): TR= 2,13 min, LCMS 28: m/z = 392 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 9,09 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 6,6, 1,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
102	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,124 min, LCMS45, m/z=382 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,98 (d, J = 7,9 Hz, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (d, J = 0,8 Hz, 3H).
103	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,178 min, LCMS15: m/z = 382 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,03 (s,

	3H), 2,88 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
104	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,16min, LCMS33: m/z = 368,18 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87-8,54 (m, 1H), 8,29 - 7,91 (m, 2H), 7,65-7,4 (m, 1H), 7,39-7,12 (m, 1H), 6,35-5,65 (m, 1H), 4,12-3,85 (m, 3H), 2,95-3,18 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,49-2,25 (m, 3H).
105	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,11min, LCMS28: m/z = 396,21 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
106	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,99min, LCMS28: m/z=382,23 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,85 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 8,2 Hz, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (d, J = 7,9 Hz, 6H).
108	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,942 min; LCMS53: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 1H), 7,81 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
109	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,948; LCMS53: m/z = 368 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,90 (s, 6H), 2,31 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
113	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,85 min, LCMS 27: m/z = 366,0 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H).
116	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,637 min, LCMS28, m/z=397 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,40 (s, 1H),

	8,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,99 - 1,77 (m, 4H).
117	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,659 min; LCMS07: m/z = 369 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
119	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,22 min, LCMS 33: m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 8,04 - 7,88 (m, 2H), 7,75 - 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,01 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,97 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,32 (d, J = 1,2 Hz, 3H).
121	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,568 min, LCMS15: m/z = 381,2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,30 - 4,28 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,65 - 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).
122	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,912 min, LCMS 28, m/z =313,2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).
125	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,957 min, LCMS 28, m/z =339,1 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,51 - 2,32 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 1H).
134	LC-MS: (ES, m/z): TR=2,426 min, LCMS34, m/z=382 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 8,85 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,84-8,87 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,74 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H).
136	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,66 min, LCMS 15: m/z = 395,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s,

	1H), 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,40 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 5,1 Hz, 6H), 2,75 - 2,51 (m, 2H), 2,33 (d, J = 0,9 Hz, 5H).
137	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,06 min, LCMS 33: m/z = 381 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 - 8,55 (m, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 3,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,67 - 2,13 (m, 7H).
138	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,910 min, LCMS 07, m/z=383 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).
139	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,976 min, LCMS 27, m/z=383 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
143	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,694 min; LCMS15: m/z = 397 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,88 (d, J = 5,7 Hz, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 6H).
144	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,381 min, LCMS27: m/z = 375,0 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 3H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 6,05 - 5,97 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,31 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
145	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,711 min, LCMS33: m/z = 401,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,87 (s,

	3H), 2,88 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,04 - 0,88 (m, 2H), 0,83 - 0,68 (m, 2H).
146	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,094 min, LCMS32: m/z = 361,3 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,73 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,75 - 7,53 (m, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 6,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
148	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,737 min, LCMS33: m/z = 441,1 [M+1]. ¹ H-RMN: (CDCl ₃ , ppm): ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
151	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,085 min, LCMS28, m/z=376 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
155	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,028 min; LCMS27: m/z = 375 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,54 - 7,23 (m, 1H), 7,18 - 6,89 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
156	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,58min, LCMS28: m/z=374,19 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 3H), 7,19 - 7,00 (m, 2H), 6,29 - 5,75 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 3H), 3,02 - 2,91 (m, 3H), 2,5 - 2,36 (m, 3H), 2,28 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
157	LC-MS: (ES, m/z): TR =1,125 min, LCMS28: m/z = 361 [M+1]. ¹ H RMN (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,98 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
158	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,090 min; LCMS28: m/z = 375 [M+1]. ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,14 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,54

	(m, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,32 - 5,95 (m, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,24 - 3,07 (m, 3H), 2,39 - 2,26 (m, 3H).
159	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,879 min; LCMS33: m/z = 355 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,06 - 6,01 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,98 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,34 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
160	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,420 min, LCMS 07: m/z = 382 [M+1]. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,44 - 2,31 (m, 6H).
161	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,016 min, LCMS28, m/z=367 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 5,99 (q, J = 0,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 9,6 Hz, 6H), 3,03 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
163	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,501 min; LCMS53: m/z = 316 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 0H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,57 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,27 (s, 0H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 6H).
164	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,932 min, LCMS27, m/z=369 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,90 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,38 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
165	LC-MS: TR = 1,077min; m/z= 423,2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,17 - 6,02 (m, 1H), 5,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
166	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,526 min, LCMS 33, m/z = 383 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,62 (s,

	1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,86 (s, 6H).
169	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0,95 min, LCMS 33: m/z = 353 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 7,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,05 - 2,85 (m, 9H).
170	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0,95 min, LCMS 27: m/z = 354 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,10 (s, 1H), 7,77 - 7,58 (m, 4H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (d, J = 20,4 Hz, 9H).
171	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,875 min, LCMS07, m/z = 355,10 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (s, 6H).
172	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,907 min, LCMS27: m/z = 355,0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
173	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,015 min, LCMS28: m/z = 381,2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 5H), 1,24 - 1,12 (m, 1H), 0,82 - 0,72 (m, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H).
174	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,953 min, LCMS28: m/z = 348,1 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).
175	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,621 min, LCMS15: m/z = 347,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,14 (d,

	J = 0,7 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,93 - 7,73 (m, 3H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 6,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).
176	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,222 min, LCMS15: m/z = 338,2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H).
177	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,828 min; LCMS28: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 - 8,36 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 6,20 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 2H), 4,99 - 4,90 (m, 2H), 4,55 (tt, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 3H), 3,08 (s, 3H).
178	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,214 min, LCMS27: m/z = 346,0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,71 (s, 2H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,51 - 6,41 (m, 1H), 5,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).
179	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,790 min; LCMS33: m/z = 301 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,32 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).
181	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,839 min; LCMS33: m/z = 340 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).
182	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,47 min, LCMS 31: m/z = 356 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,08 - 6,01 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
184	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,503 min, LCMS 33, m/z = 382,3 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,68

	(s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,19 - 4,10 (m, 5H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,68 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,08 - 1,81 (m, 5H).
185	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,019 min, LCMS07: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,21 (d, J = 2,7Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,99 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,22 - 2,18 (m, 5H), 1,37-1,34 (m, 3H).
186	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,871 min, LCMS33: m/z = 312,2 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,62 - 2,40 (m, 6H), 2,36 - 2,28 (m, 1H).
187	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,320 min; LCMS53: m/z = 326 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,40 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,84 - 2,78 (m, 5H), 2,74 - 2,62 (m, 3H), 2,37 - 2,32 (m, 1H).
188	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,981 min, LCMS15: m/z = 381,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,57 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,15 (m, 6H).
191	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,01min, LCMS28: m/z=381,21 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 5H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,92 - 1,65 (m, 4H).
192	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0,96 min, LCMS 28: m/z = 353 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,62 - 3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,84 - 2,62 (m, 4H), 2,67 - 2,16 (m, 4H).

193	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0,86 min, LCMS 07: m/z = 339 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,59 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,60 - 3,43 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 3H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,49 - 2,16 (m, 4H).
194	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0,94 min, LCMS 28: m/z = 339 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,59 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,60 - 3,43 (m, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,51 (m, 4H), 2,49 - 2,16 (m, 4H).
195	LC-MS: (ES, m/z): TR= 0,87 min, LCMS 07: m/z = 339 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,60 - 3,43 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 3H), 2,67 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,32 (m, 3H), 2,35 - 2,16 (m, 1H).
196	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,938 min, LCMS07, m/z=409 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 4H), 4,05 (s, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 2H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 3,21 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,49 - 2,23 (m, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 2H).
199	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,128 min, LCMS28, m/z=379 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (dd, J = 2,5, 1,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,7, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
200	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,180 min, LCMS28: m/z=375 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,90 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
201	LC-MS: (ES, m/z): TR=4,116min, HPLC06: m/z =362

	[M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,05 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 2H), 6,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
202	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,00 min, LCMS53: m/z = 319 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,97 (s, J = 0,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,05 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 3H), 2,49 - 2,35 (m, 1H).
203	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,579 min, LCMS 07, m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,64 - 8,56 (m, 2H), 8,23 (d, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
204	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,579 min, LCMS 07, m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,64 - 8,56 (m, 2H), 8,23 (d, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
205	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,787 min, LCMS 07: m/z=324 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (d, 1H), 3,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H).
206	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,018 min, LCMS27: m/z = 361,0 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,83 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H).
207	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,781 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,95 (s, 1H), 8,00 - 7,74 (m, 3H), 7,42 - 7,27 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,35 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
208	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,739 min, LCMS 07: m/z=324

	[M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,97 (d, 2H), 3,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,01 (d, 2H).
209	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,079 min, LCMS 28: m/z = 308 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).
210	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,000 min, LCMS28: m/z = 362 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 - 7,84 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 6,21 - 6,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,54 - 2,15 (m, 2H).
212	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,941 min, LCMS07, m/z=381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 3H).
213	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,952 min, LCMS07, m/z=381 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,37 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,16 - 3,19 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,08 - 1,89 (m, 3H).
214	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,10 min, LCMS28: m/z = 333 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 9,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,97 - 2,40 (m, 6H).
215	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,107 min, LCMS28: m/z=333 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,60 - 2,44 (m, 3H), 2,30 (tq,

	J = 9,7, 5,6, 4,8 Hz, 1H).
216	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,148 min, LCMS28: m/z=367 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 2,64 - 2,43 (m, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 1H).
217	LC-MS: (ES, m/z): TR=2,121 min, LCMS28: m/z=351[M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 6,6, 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,93 - 2,62 (m, 5H), 2,48 - 2,35 (m, 1H).
218	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,136 min, LCMS53: m/z = 376,3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,70 (s, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,16 - 7,15 (m, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,34 - 3,16 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
219	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,969 min, LCMS33: m/z = 377,3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
220	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,977 min, LCMS07: m/z = 391,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
221	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,022 min, LCMS33: m/z = 379,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,23 (s, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 3H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
222	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,926min, LCMS33: m/z = 384 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 6,92 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
223	LC-MS: (ES, m/z): TR =1,757 min, LCMS53: m/z = 361 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,49 (d, J =

	1,9 Hz, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,69 - 6,60 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
225	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,022 min, LCMS33: m/z = 352,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
227	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,875 min, LCMS07: m/z=326 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,97 (d, 2H), 3,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 2,01 (d, 2H), 1,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 6,3 Hz, 2H).
228	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,668 min, LCMS30: m/z=375 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,66 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
229	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,203 min, LCMS28: m/z = 379 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,24 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,36 - 2,31 (m, 2H).
230	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,055 min, LCMS33, m/z=366 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,05 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,80 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (d, J = 16,2 Hz, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
231	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,926 min, LCMS15: m/z = 323 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,85 -

	1,69 (m, 2H).
232	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,356 min, LCMS15: m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,92 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 4H), 1,20 - 1,13 (m, 4H).
233	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,215 min, LCMS15 m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,01 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 6,23 - 5,97 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,02 - 2,96 (m, 3H), 2,45 - 2,29 (m, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H).
234	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,98 min, LCMS27: m/z = 361,9 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,14 - 9,02 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
235	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,256 min, LCMS15: m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,79 - 11,73 (m, 2H), 10,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H).
236	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,942 min, LCMS34: m/z = 325 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 6,44 - 6,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,88 - 2,82 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 2H), 0,99 - 0,86 (m, 2H).
238	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,313 min, LCMS28, m/z=347 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 6,6, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 3H), 2,43 (s, 4H).
241	LC-MS: (ES, m/z): TR = 3,62 min, HPLC05: m/z = 345 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,01 (q, J =

	0,9 Hz, 1H), 8,25 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 6,07 - 6,00 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
242	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,971 min, LCMS15: m/z = 335 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,91 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 - 8,35 (m, 2H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
243	LC MS: (ES, m/z): TR=0,810 min, LCMS28: m/z=307 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,12 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,54 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,21 (s, J = 12,5 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 12,3 Hz, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 1,85 (s, 2H).
244	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,08 min, LCMS 33: m/z = 363 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,85 (s, 1H), 8,83 - 8,24 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,24 (t, J = 0,9 Hz, 3H).
245	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,122 min, LCMS28: m/z=370 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,18 (s, 1H), 9,42 - 9,35 (m, 2H), 9,10 (dd, J = 5,9, 1,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 5,9, 2,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H).
246	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,341 min, LCMS28: m/z=375 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H).
247	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,760 min, LCMS07: m/z=308 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,03 (s,

	2H), 3,97 (d, 2H), 3,12 (d, J = 7,5 Hz, 5H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,01 (d, 1H).
248	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,183 min, LCMS33: m/z = 370 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,00 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,66 – 8,58 (m, 1H), 8,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
249	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,181 min, LCMS28: m/z = 359 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,25 (s, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
250	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,274 min, LCMS27: m/z = 368 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,23 (s, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 3H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,24 – 7,11 (m, 1H), 5,87 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
251	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,04 min, LCMS27: m/z = 369,9 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,47 – 8,35 (m, 2H), 8,29 – 8,22 (m, 1H), 7,77 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
252	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,36 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
253	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,424 min, LCMS07: m/z = 358,7 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 13,5, 1,9 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
254	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,10 min, LCMS28: m/z = 371 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,98 – 7,85 (m, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 6,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
255	LC-MS: (ES, m/z): TR = 2,004 min, LCMS28: m/z = 365 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,24 (d, J =

	3,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,38 - 2,33 (m, 3H).
256	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,716 min, LCMS53: m/z=345 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,19 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 6,23 - 6,03 (m, 1H), 2,97 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,46 - 2,26 (m, 6H).
257	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,342 min, LCMS53: m/z=292 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,42 (d, J = 0,6 Hz, 3H).
258	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,91 min, LCMS 27: m/z = 370 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
259	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,02 min, LCMS 53: m/z = 369,9 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,92 - 8,85 (m, 1H), 8,70 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
260	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,797 min, LCMS31: m/z = 381,2 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
261	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,969 min, LCMS33: m/z = 377,3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

262	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,03 min, LCMS 27: m/z = 358 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,32 - 8,15 (m, 2H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,77 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,35 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
263	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,04 min, LCMS28: m/z = 224 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 9,07 - 9,00 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 6,4, 0,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).
264	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,970 min, LCMS 27: m/z =225,0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,95 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).
266	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,137 min, LCMS 07: m/z= 280 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,0, 2,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).
267	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,74min, LCMS33: m/z=210,15 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,42 (m, 3H).
268	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,659 min, LCMS 07, m/z=210 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).
271	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,849 min, LCMS33: m/z =370 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,26 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,47 - 2,34 (m, 6H).
273	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,428 min, LCMS53: m/z = 231 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

274	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,806 min, LCMS53: m/z = 344 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,91 (s, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 6,52 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
275	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,062 min, LCMS28: m/z = 231 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,91 - 8,84 (m, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 1H), 8,08 - 8,97 (m, 1H), 7,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).
276	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,975 min, LCMS33: m/z = 365,3 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 6H), 1,34 - 1,29 (m, 3H).
278	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,130 min, LCMS28: m/z=292 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,04 - 8,98 (m, 1H), 8,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,13 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).
279	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,948 min, LCMS 27: m/z =346,0 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
280	LC-MS: (ES, m/z): TR=2,2min, LCMS33: m/z=355,15 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,002-2,98 (m, 3H), 2,5-2,42 (m, 3H), 2,33 (s, 3H).
282	LC-MS: (ES, m/z): TR=2,054 min, LCMS28: m/z=346 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,18 (d, J = 7,7 Hz, 6H).
284	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,313 min, LCMS28: m/z=347 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,93 (d, J =

	0,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 6,6, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 3H), 2,43 (s, 4H).
285	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,942 min; LCMS53: m/z = 354 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,40 (s, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 1H), 7,81 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
286	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,290 min, LCMS 28: m/z = 338,1 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 6,25 - 6,02 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,98 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,77 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,44 - 2,30 (m, 3H), 2,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
287	LC-MS: (ES, m/z): TR=2,288 min, LCMS 07: m/z=350 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,53 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
288	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,107 min, LCMS28: m/z=333 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,60 - 2,44 (m, 3H), 2,30 (tq, J = 9,7, 5,6, 4,8 Hz, 1H).
289	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,313 min, LCMS28, m/z=347 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 6,6, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 3H), 2,43 (s, 4H).
292	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,39 min, LCMS28: m/z = 386 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,33 - 8,24 (m, 2H), 7,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,74

	(m, 1H), 6,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,32 (d, J = 1,0 Hz, 3H).
293	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,01 min, LCMS33: m/z = 432 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,03 - 7,75 (m, 4H), 7,32 (dd, J = 12,6, 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,97 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,34 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H).
294	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,98min, LCMS33:m/z=333,17 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 3,3, 1,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,9-2,82 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,48 - 2,34 (m, 1H).
295	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,90min, LCMS33: m/z=308,16 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).
296	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,30 min, LCMS07: m/z = 390 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,11 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,74 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,33 (d, J = 0,9 Hz, 3H).
297	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,163 min, LCMS28, m/z=296 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 6,5, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
298	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,138 min, LCMS28, m/z=311 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 6,5, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
299	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,56min, LCMS33: m/z=353,18 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,26 (s, 1H),

	7,94 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
300	LC-MS: (ES, m/z): TR=0,941 min, LCMS07: m/z=347 [M+1]. 1H-RMN-PH-EPI-K-1211-200: 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,31 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,87 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,33 (s, J = 10,3 Hz, 1H).
301	LC-MS: TR = 0,623 min, LCMS 32: m/z = 282 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
302	LC-MS: (ES, m/z): TR = 1,029 min, LCMS53: m/z = 352 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00 - 7,75 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
306	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,856 min, LCMS27: m/z = 352 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
307	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,868 min, LCMS07: m/z = 360 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 - 8,43 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 5,88 (d, J = 1,2Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
308	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,94 min, LCMS07: m/z = 376 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,22 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 3,3, 0,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,68 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,41 (d, J = 13,8 Hz, 1H).
309	LC-MS: TR = 1,014 min, LCMS 07: m/z = 376 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H),

	7,39 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 3H), 2,48 - 2,34 (m, 1H).
310	LC-MS: (ES, m/z): TR=1,063 min, LCMS28: m/z=337 [M+1]. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,6, 0,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 - 6,44 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,47 - 3,52 (m, 2H), 3,18 - 3,25 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (dd, J = 14,7, 3,8 Hz, 2H), 1,72 - 1,82 (m, 2H).
317	LC-MS: (ES, m/z): TR= 1,68 min, LCMS07: m/z = 372 [M+1]. 1H-RMN: (Metanol-d4, ppm): δ 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
386	LC-MS: (ES, m/z): TR = 0,784 min, LCMS28: m/z = 375 [M+1]. 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,09 (s, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,94 - 7,74 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 6,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 3H).

Exemplo 20: Ensaios de Bioatividade

[758] MATERIAIS E EQUIPAMENTO:

[759] EHMT2 913-1193 humano purificado recombinante (55 μ M) sintetizado por Viva foi usado para todos os experimentos. Os peptídeos de histona biotinilada foram sintetizados por Biopeptide e purificados por HPLC até pureza >95%. Flashplates de estreptavidina e vedações foram adquiridos junto à PerkinElmer e Placas de Polipropileno com fundo em V de 384 poços junto à Greiner. A S-adenosilmetionina marcada com ^3H (^3H -SAM) foi obtida junto à American Radiolabeled Chemicals com uma atividade específica de 80 Ci/mmol. SAM não identificado e S-adenosil-homocisteína (SAH) foram obtidos junto à American Radiolabeled Chemicals e Sigma-Aldrich, respectivamente.

Flashplates foram lavadas em um Biotek ELx-405 com Tween a 0,1%. Flashplates com 384 poços e placas de ligação de filtro de 96 poços foram lidas em um leitor de microplaca TopCount (PerkinElmer). Diluições em série de composto foram realizadas em um Freedom EVO (Tecan) e colocadas em placas de ensaio com o uso de um Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific). Coquetéis reagentes foram adicionados por Multidrop Combi (Thermo Scientific).

[760] A linhagem celular MDA-MB-231 foi adquirida junto à ATCC (Manassas, VA, EUA). Meio de RPMI/Glutamax, Penicilina-Estreptomicina, Soro Bovino Fetal Inativado por Calor e D-PBS foram adquiridos junto à Life Technologies (Grand Island, NY, EUA). O tampão de bloqueio Odyssey, o anticorpo anti-IgG (H+L) de cabra anti-camundongo 800CW e o Scanner Infravermelho Licor Odyssey foram adquiridos junto à Licor Biosciences, Lincoln, NE, EUA. O anticorpo monoclonal de camundongo H3K9me2 (n° de Cat 1220) foi adquirido junto à Abcam (Cambridge, MA, EUA). Paraformaldeído a 16% foi adquirido junto à Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, EUA). As células MDA-MB-231 foram mantidas em meio de crescimento completo (RPMI suplementado com 10% v/v de soro bovino fetal inativado por calor) e cultivadas a 37 °C sob 5% de CO₂. UNC0638 foi adquirido junto à Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA).

[761] Vários ensaios biológicos *In vitro* ou *in vivo* podem ser adequados para detectar o efeito dos compostos da presente revelação. Esses ensaios biológicos *in vitro* ou *in vivo* podem incluir, mas sem limitação, ensaios de atividade enzimática, ensaios de troca de mobilidade eletroforética,

ensaios de gene repórter, ensaio de viabilidade celular *in vitro*, e os ensaios descritos aqui.

[762] Procedimento Geral para Ensaio de Enzima EHMT2 em Substrato de Peptídeo Histona. Foram realizadas curvas de 10 pontos de compostos de teste em um Freedom EVO (Tecan) com o uso de diluições de 3 vezes em série em DMSO, começando em 2,5 mM (a concentração de topo final do composto foi de 50 μ M e do DMSO foi de 2%). Uma alíquota de 1 μ l da série de diluição do inibidor foi colocada em uma placa de fundo em V de 384 poços de polipropileno (Greiner) com o uso de Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific). O controle de inibição de 100% consistiu na concentração final de 1 mM do produto inibidor S-adenosil-homocisteína (SAH, Sigma-Aldrich). Os compostos foram incubados por 30 minutos com 40 μ l por poço de EHMT2 0,031 nM (EHMT2 913-1193 humana purificada recombinante) em tampão de ensaio 1X (Bicina 20 mM [pH 7,5], Tween 20 a 0,002%, Gelatina de Pele Bovina a 0,005% e TCEP 1 mM). 10 μ L por poço de mistura de substratos que compreende tampão de ensaio, 3 H-SAM (S-adenosilmetionina identificada com 3 H, American Radiolabeled Chemicals, atividade específica de 80 Ci/mmol), SAM não identificado (American Radiolabeled Chemicals), e peptídeo que representa resíduos de histona H3 1 a 15 que contém biotina C-terminal (anexa a uma lisina capeada com amida C-terminal, sintetizada por Biopeptide e purificada com HPLC para mais do que 95% de pureza) foram adicionados para iniciar a reação (ambos os substratos estiveram presentes na mistura de reação final em seus respectivos valores K_m , um formato de ensaio denominado "condições de equilíbrio"). As reações foram incubadas durante

60 minutos à temperatura ambiente e bruscamente arrefecidas com 10 µl por poço de 400 µM de SAM não marcado, depois transferidas para um Flashplate de estreptavidina de 384 poços (PerkinElmer) e lavadas em um lavador de poços Biotek ELx-405 com Tween a 0,1% após 60 minutos. Flashplates com 384 poços foram lidas em um leitor de microplaca TopCount (PerkinElmer).

[763] Procedimento Geral para Ensaio Ocidental em célula MDA-MB-231 HEK9me2. Composto (100 nl) foi adicionado diretamente à placa de célula de 384 poços. As células MDA-MB-231 (ATCC) foram semeadas em meio de ensaio (RPMI/Glutamax suplementado com 10% v/v de soro fetal de bovino inativado pelo calor e Penicilina/Estreptomicina a 1%, Life Technologies) a uma concentração de 3.000 células por poço a um placa de cultura celular de 384 poços revestida com Poli-D-Lisina com 50 µl por poço. As placas foram incubadas a 37°C, CO₂ a 5% por 48 horas (BD Biosciences 356697). As placas foram incubadas à temperatura ambiente por 30 minutos e, então, incubadas a 37 °C, CO₂ a 5% por mais 48 horas. Após a incubação, 50 µl por poço de paraformaldeído a 8% (Electron Microscopy Sciences) em PBS foram adicionados às placas e incubados à temperatura ambiente durante 20 minutos. As placas foram transferidas para um lavador de placas Biotek 406 e lavadas 2 vezes com 100 por poço de tampão de lavagem (1X PBS contendo Triton X-100 a 0,3% (em v/v)). Em seguida, 60 µl por poço de tampão de bloqueio Odyssey (Licor Biosciences) foram adicionados a cada placa e incubados durante 1 hora à temperatura ambiente. O tampão de bloqueio foi removido e 20 µl de anticorpo monoclonal primário α-H3K9me2 (Abcam) diluído 1:800 em tampão Odyssey com Tween 20 a 0,1% (em v/v) foram adicionados e as

placas foram incubadas de um dia para o outro (16 horas) a 4 °C. As placas foram lavadas 5 vezes com 100 µl por poço de tampão de lavagem. Adicionaram-se 20 µl por poço de anticorpo secundário (1:500 800CW anticorpo anti-IgG de camundongo (H+L) (Licor Biosciences), 1:1000 DRAQ5 (Cell Signaling Technology) em tampão Odyssey com Tween 20 a 0,1% (em v/v)) e incubado durante 1 hora à temperatura ambiente. As placas foram lavadas 5 vezes com 100 µl por poço de tampão de lavagem, depois 2 vezes com 100 µl por poço de água. Permitiu-se que as placas secassem à temperatura ambiente, então, submetidas à imagiologia em um Digitalizador Infravermelho Licor Odyssey (Licor Biosciences) que mediu a intensidade integrada a comprimentos de onda de 700 nm e 800 nm. Tanto os canais de 700 quanto 800 foram digitalizados.

[764] % de Cálculo de Inibição. Primeiro, a razão

para cada poço foi determinada por:
$$\left(\frac{\text{valor 800nm de H3K9me2}}{\text{valor de 700nm de DRAQ5}} \right)$$
.

[765] Cada placa incluiu quatorze poços controlados de tratamento de apenas DMSO (Inibição Mínima) assim como quatorze poços de controle (poços de fundo) para inibição máxima tratada com composto de controle UNC0638 (Poços de fundo).

[766] A média dos valores de razão para cada poço foi calculada e usada para determinar a porcentagem de inibição para cada poço de teste na placa. O composto de controle foi diluído em série três vezes em DMSO para um total de 10 concentrações de teste começando em 1 µM. A porcentagem de inibição foi calculada como: Inibição de Porcentagem = 100-

$$\left(\frac{(\text{Razão de Amostra de Teste Individual}) - (\text{Razão Média de Fundo})}{(\text{Razão de Inibição Mínima}) - (\text{Razão Média de Fundo})} \right) \cdot 100$$

[767] As curvas de IC₅₀ foram geradas com o uso de poços triplicados por concentração de composto. O IC₅₀ é a concentração de composto na qual a metilação medida é inibida em 50% como interpolado das curvas de resposta à dosagem. Os valores de IC₅₀ foram calculados com o uso de uma regressão não linear (modelo de ajuste de parâmetro de quatro inclinações variáveis) por meio da seguinte fórmula:

$$\% \text{ de inibição} = \text{Fundo} + \left(\frac{\text{Topo} - \text{Fundo}}{(1 + (IC_{50}/[I])^n)} \right), \text{ em que } \text{Topo} \text{ é fixado em } 100\% \text{ e } \text{Fundo} \text{ é fixado em } 0\%, [I] = \text{concentração de inibidor}, IC_{50} = \text{meia concentração inibidora máxima e } n = \text{Coeficiente de Hill}.$$

[768] Os valores de IC₅₀ são listados na Tabela 3 abaixo ("A" significa IC₅₀ <100 nM; "B" significa IC₅₀ na faixa entre 100 nM e 1 µM; "C" significa IC₅₀ na faixa entre >1 µM e 10 µM; "D" significa IC₅₀ >10 µM; "-" ou "ND" significa não determinado).

Tabela 3

Nº de Composto	EHMT2 (IC50 µM)	PEP em	EHMT1 (IC50 µM)	PEP em	EHMT2 ICW (IC50 em µM)
1	A		A		B
2	A		A		B
3	C		B		D
4	C		C		C
5	C		B		C
6	D		D		D
7	C		B		C
8	D		C		D
9	D		D		D
10	B		B		B

Nº de Composto	EHMT2 (IC50 µM)	PEP em	EHMT1 (IC50 µM)	PEP em	EHMT2 ICW (IC50 em µM)
11	D		D		D
12	D		D		D
13	C		B		C
14	C		B		C
15	D		D		D
19	C		C		C
21	D		D		D
22	D		C		D
23	A		A		C
24	C		C		D
26	D		C		D
27	B		B		C
28	C		C		C
30	D		D		D
31	D		D		D
32	D		D		D
33	D		D		D
35	C		C		C
36	D		C		D
37	D		D		D
38	D		C		D
39	D		D		D
40	B		A		B
41	D		C		D
42	D		D		D
43	D		C		D
45	D		D		D
47	C		C		D
48	B		A		C
49	D		D		D
50	B		B		D
54	D		D		D
56	D		C		D
57	C		B		C
60	D		C		C
61	D		C		D
62	D		C		D

Nº de Composto	EHMT2 (IC50 em µM)	PEP em	EHMT1 (IC50 em µM)	PEP em	EHMT2 ICW (IC50 em µM)
65	D		C		D
66	B		A		B
67	D		C		D
68	D		D		D
69	D		D		D
70	B		B		C
73	D		C		D
74	B		A		B
75	D		D		D
76	D		D		D
77	D		D		D
78	C		C		D
79	C		C		D
81	C		C		C
82	B		B		C
83	D		D		D
84	C		C		C
86	D		D		D
87	B		A		B
88	B		B		D
93	D		C		D
94	D		C		D
95	D		D		D
96	D		D		D
99	C		C		C
100	D		D		C
102	C		B		C
103	D		D		D
104	D		C		D
105	D		D		D
106	D		D		D
108	A		A		A
109	A		A		A
113	A		A		B
116	C		C		C
117	D		D		D
119	D		C		D

N° de Composto	EHMT2 (IC50 μM)	PEP em	EHMT1 (IC50 μM)	PEP em	EHMT2 (IC50 em μM)	ICW
121	B		B		B	
122	C		B		C	
125	B		A		B	
134	D		D		D	
136	B		B		B	
137	A		A		B	
138	D		D		D	
139	D		D		D	
143	B		B		C	
144	C		C		D	
145	D		D		D	
146	D		B		C	
148	C		B		C	
151	B		B		B	
155	D		D		D	
156	D		D		C	
157	A		A		B	
158	B		A		B	
159	A		A		B	
160	A		A		B	
161	C		B		C	
163	C		C		C	
164	B		B		B	
165	D		D		D	
166	D		C		D	
169	C		B		C	
170	B		A		B	
171	A		A		B	
172	B		B		C	
173	C		A		C	
174	D		D		C	
175	A		A		B	
176	C		B		C	
177	D		C		D	
178	D		D		D	
179	B		B		C	
181	A		A		B	

N° de Composto	EHMT2 (IC50 μM)	PEP em	EHMT1 (IC50 μM)	PEP em	EHMT2 (IC50 em μM)	ICW
182	B		A		B	
184	B		B		C	
185	B		B		C	
186	A		A		B	
187	A		A		B	
188	B		B		C	
191	C		B		D	
192	A		A		B	
193	A		A		B	
194	A		A		B	
195	B		B		C	
196	B		B		C	
199	A		A		C	
200	A		A		A	
201	C		C		D	
202	A		A		C	
203	C		B		C	
204	C		C		D	
205	D		C		D	
206	A		A		A	
207	A		A		B	
208	C		C		D	
209	C		B		D	
210	C		A		C	
212	A		A		B	
213	B		A		B	
214	A		A		B	
215	A		A		B	
216	A		A		B	
217	A		A		B	
218	D		D		C	
219	C		B		D	
220	D		C		D	
221	B		A		B	
222	B		A		B	
223	A		A		B	
225	C		A		C	

Nº de Composto	EHMT2 (IC50 µM)	PEP em	EHMT1 (IC50 µM)	PEP em	EHMT2 ICW (IC50 em µM)
227	C		C		D
228	A		A		B
229	B		A		B
230	B		A		C
231	C		C		D
232	D		C		C
233	C		B		C
234	D		B		C
235	D		D		D
236	D		D		D
237	A		A		B
238	A		A		A
239	D		D		D
240	D		C		D
241	A		A		B
242	D		D		D
243	C		B		D
244	D		D		D
245	D		D		D
246	C		B		C
247	C		C		D
248	D		C		D
249	C		B		C
250	D		C		D
251	C		B		C
252	C		B		C
253	D		C		D
254	D		D		D
255	A		A		B
256	A		A		B
257	C		B		C
258	C		B		C
259	D		C		D
260	C		B		D
261	C		B		D
262	A		A		A
263	D		D		D

Nº de Composto	EHMT2 (IC50 µM)	PEP em	EHMT1 (IC50 µM)	PEP em	EHMT2 ICW (IC50 em µM)
264	D		D		D
266	D		D		D
267	D		D		D
268	D		D		D
269	A		A		B
270	D		D		D
271	C		C		D
273	D		D		D
274	D		C		D
275	D		D		D
276	C		C		C
278	A		A		B
279	A		A		C
280	D		C		D
282	A		A		A
284	A		A		A
285	A		A		A
286	A		A		A
287	C		B		C
288	A		A		B
289	A		A		A
291	C		C		C
292	B		A		B
293	B		A		C
294	A		A		C
295	C		B		C
296	B		A		C
297	D		D		D
298	D		D		D
299	D		C		D
300	B		A		B
301	C		C		D
302	D		D		D
303	C		C		D
304	B		B		D
305	B		C		D
306	C		C		D

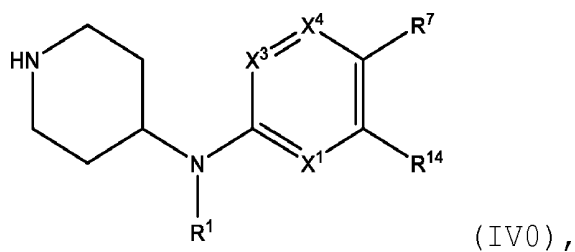
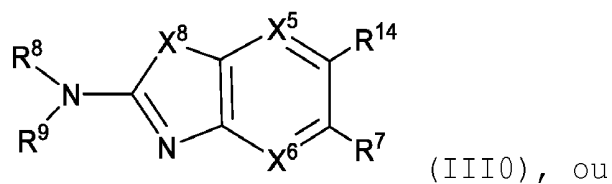
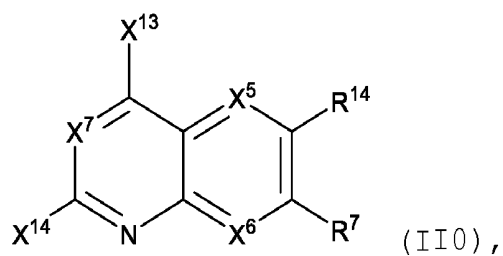
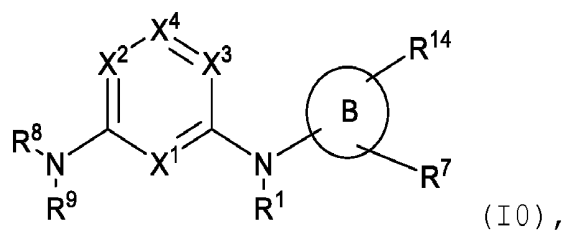
N° de Composto	EHMT2 (IC50 μ M)	PEP em	EHMT1 (IC50 μ M)	PEP em	EHMT2 ICW (IC50 em μ M)
307	A		A		B
308	C		B		D
309	C		B		D
310	C		C		D
311	D		D		D
312	D		D		D
313	B		B		C
314	A		A		B
315	B		B		C
316	A		A		B
317	A		A		A
318	B		B		B
319	A		A		A
320	A		A		B
321	A		A		A
322	A		A		B
323	A		A		B
324	B		B		C
325	A		A		B
326	A		A		A
327	A		A		A
328	A		A		A
329	A		A		A
330	A		A		A
331	A		A		B
332	A		A		ND
333	A		A		ND
334	A		A		ND
386	A		A		A

[769] A invenção pode ser incorporada em outras formas específicas sem se afastar do espírito ou características essenciais da mesma. As modalidades supracitadas devem ser, portanto, consideradas em todos os aspectos como ilustrativas e não como limitativas da invenção descrita no presente documento.

O escopo da invenção é assim indicado pelas reivindicações anexas e não pela descrição anterior, e se pretende que todas as alterações que estejam dentro do significado e alcance de equivalência das reivindicações a serem englobadas.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO de fórmula (I0), (II0), (III0) ou (IV0):



ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto ou do tautômero, caracterizado por

X¹ ser N ou CR²;

X² ser N ou CR³;

X³ ser N ou CR⁴;

X⁴ ser N ou CR⁵;

X⁵ ser N ou CH;

X⁶ ser N ou CR¹⁵;

X^7 ser N ou CH;

X^8 ser NR^{13} ou $CR^{11}R^{12}$;

um de X^{13} e X^{14} ser, independentemente, NR^8R^9 , e o outro ser R^{10} ;

B ser C_6-C_{10} arila ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída por um ou mais R^{15} ;

R^1 ser H ou C_1-C_4 alquila;

cada um de R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1-C_6 alcóxila, C_6-C_{10} arila, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3-C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquênila, e C_2-C_6 alquinila, em que a C_6-C_{10} arila, C_3-C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1-C_6 alcóxila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquênila, e C_2-C_6 alquinila, são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais de halo, OR^a , ou NR^aR^b , em que cada um de R^a e R^b é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila;

R^6 é $-Q^1-T^1$, em que Q^1 é uma ligação, ou C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquênileno, ou ligante C_2-C_6 alquinileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, oxo, ou C_1-C_6 alcóxila, e T^1 é H, halo, ciano, ou R^{S1} , em que R^{S1} é C_3-C_8 cicloalquila, fenila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou um heteroarila de 5 ou 6 membros e R^{S1} é opcionalmente substituído por um ou mais de halo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquênila, C_2-C_6 alquinila, hidroxila, oxo, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, -

$\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxila, em que cada um de R^c e R^d é, independentemente, H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;

R^7 é $-\text{Q}^2\text{-T}^2$, em que Q^2 é uma ligação, C(O)NR^e , ou $\text{NR}^e\text{C(O)}$, R^e é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, e em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-\text{Q}^3\text{-T}^3$, em que cada Q^3 é, independentemente, uma ligação ou ligante $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilenos, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, e cada T^3 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^f , C(O)R^f , C(O)OR^f , OC(O)R^f , $\text{S(O)}_2\text{R}^f$, NR^fR^g , $\text{OC(O)NR}^f\text{R}^g$, $\text{NR}^f\text{C(O)OR}^g$, $\text{C(O)NR}^f\text{R}^g$, e $\text{NR}^f\text{C(O)R}^g$, em que cada um de R^f e R^g é independentemente H, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila opcionalmente substituída por $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, em que a $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi; ou $-\text{Q}^3\text{-T}^3$ é oxo;

R^8 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila;

R^9 é $-\text{Q}^4\text{-T}^4$, em que Q^4 é uma ligação ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquilenos, ou ligante $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquilenos, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxila, e T^4 é H, halo, OR^h , NR^hR^i , $\text{NR}^h\text{C(O)R}^i$, $\text{C(O)NR}^h\text{R}^i$, C(O)R^h , C(O)OR^h , $\text{NR}^h\text{C(O)OR}^i$, $\text{OC(O)NR}^h\text{R}^i$, $\text{S(O)}_2\text{R}^h$,

$S(O)_2NR^hR^i$, ou R^{S2} , em que cada um de R^h e R^i é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e R^{S2} é C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou uma heteroarila de 5 a 10 membros, e R^{S2} é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^5-T^5$, em que cada Q^5 é, independentemente, uma ligação ou ligante C_1-C_3 alquilenos, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C_1-C_6 alcóxi, e cada T^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, $OC(O)R^j$, $S(O)_2R^j$, NR^jR^k , $OC(O)NR^jR^k$, $NR^jC(O)OR^k$, $C(O)NR^jR^k$, e $NR^jC(O)R^k$, em que cada um de R^j e R^k é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila; ou $-Q^5-T^5$ é oxo;

R^{10} é halo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_8 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que cada uma de C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_8 cicloalquila, e heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alcóxi, $C(O)NR^jR^k$, ou $NR^jC(O)R^k$;

R^{11} e R^{12} juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma C_3-C_{12} cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir

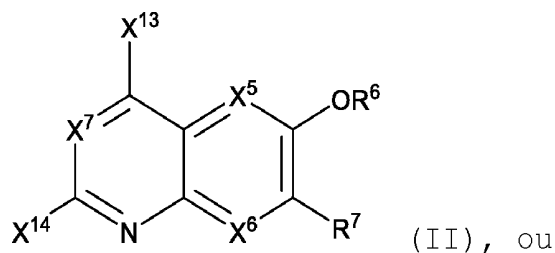
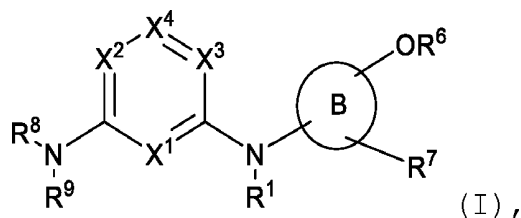
de N, O, e S, em que a C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, ou C₁-C₆ alcoxila;

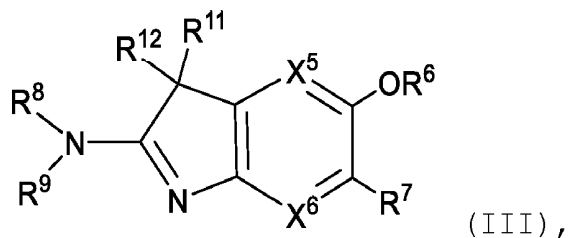
R¹³ é H, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₂ cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S;

R¹⁴ é H, halo, ciano, P(O)R¹R^m, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₂ cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, ou -OR⁶, em que a C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, ou C₂-C₆ alquinila é opcionalmente substituída por um ou mais de halo ou OR⁶, e cada um de R¹ e R^m é, independentemente, C₁-C₆ alquila; e

R¹⁵ é H, halo, ciano, ou -OR⁶.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de Fórmula (I), (II), ou (III):





ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do COMPOSTO ou do tautômero, em que

X^1 é N ou CR^2 ;

X^2 é N ou CR^3 ;

X^3 é N ou CR^4 ;

X^4 é N ou CR^5 ;

X^5 é N ou CH;

X^6 é N ou CR^{15} ;

X^7 é N ou CH;

um de X^{13} e X^{14} é, independentemente, NR^8R^9 , e o outro é R^{10} ;

B é C_6-C_{10} arila ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída por um ou mais R^{15} ;

R^1 é H ou C_1-C_4 alquila;

cada um de R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1-C_6 alcóxila, C_6-C_{10} arila, OH, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, C_3-C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquênica, e C_2-C_6 alquínica, em que a C_6-C_{10} arila, C_3-C_8 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, C_1-C_6 alcóxila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquênica, e C_2-C_6 alquínica, são, cada uma, opcionalmente

substituídas por um ou mais de halo, OR^a , ou NR^aR^b , em que cada um de R^a e R^b é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila;

R^6 é $-Q^1-T^1$, em que Q^1 é uma ligação, ou C_1-C_6 alquileno, C_2-C_6 alquenileno, ou ligante C_2-C_6 alquinileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, oxo, ou C_1-C_6 alcoxila, e T^1 é H, halo, ciano, ou R^{S1} , em que R^{S1} é C_3-C_8 cicloalquila, fenila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou um heteroarila de 5 ou 6 membros e R^{S1} é opcionalmente substituído por um ou mais de halo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, hidroxila, oxo, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2N(R^c)_2$, $-NR^cC(O)R^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , ou C_1-C_6 alcoxila, em que cada um de R^c e R^d é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila;

R^7 é $-Q^2-T^2$, em que Q^2 é uma ligação, $C(O)NR^e$, ou $NR^eC(O)$, R^e é H ou C_1-C_6 alquila e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, e em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$, em que cada Q^3 é, independentemente, uma ligação ou ligante C_1-C_3 alquileno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C_1-C_6 alcóxi, e cada T^3 é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_8 cicloalquila, C_6-C_{10} arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^f , $C(O)R^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $S(O)_2R^f$, NR^fR^g , $OC(O)NR^fR^g$, $NR^fC(O)OR^g$, $C(O)NR^fR^g$, e $NR^fC(O)R^g$, em

que cada um de R^f e R^g é independentemente H, C₃-C₈ cicloalquila, ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por C₃-C₈ cicloalquila, em que a C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, ou C₁-C₆ alcóxi; ou -Q³-T³ é oxo;

R^8 é H ou C₁-C₆ alquila;

R^9 é -Q⁴-T⁴, em que Q⁴ é uma ligação ou C₁-C₆ alquilenos, C₂-C₆ alquilenos, ou ligante C₂-C₆ alquinilenos, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxila, e T⁴ é H, halo, OR^h, NR^hRⁱ, NR^hC(O)Rⁱ, C(O)NR^hRⁱ, C(O)R^h, C(O)OR^h, NR^hC(O)ORⁱ, OC(O)NR^hRⁱ, S(O)₂R^h, S(O)₂NR^hRⁱ, ou R^{S2}, em que cada um de R^h e Rⁱ é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila, e R^{S2} é C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou uma heteroarila de 5 a 10 membros, e R^{S2} é opcionalmente substituído por um ou mais -Q⁵-T⁵, em que cada Q⁵ é, independentemente, uma ligação ou ligante C₁-C₃ alquilenos, cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆ alcóxi, e cada T⁵ é, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, heteroarila de 5 a 6 membros, OR^j, C(O)R^j, C(O)OR^j, OC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^jR^k, OC(O)NR^jR^k, NR^jC(O)OR^k, C(O)NR^jR^k, e NR^jC(O)R^k, em que cada um de R^j e R^k é, independentemente, H ou C₁-C₆ alquila; ou -Q⁵-T⁵ é oxo;

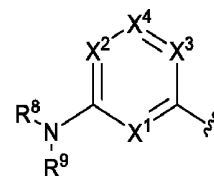
R^{10} é halo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_8 cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que cada uma de C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_8 cicloalquila, e heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alcóxi, $C(O)NR^jR^k$, ou $NR^jC(O)R^k$;

R^{11} e R^{12} juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma C_3-C_{12} cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que a C_3-C_{12} cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, hidroxila, oxo, amino, mono- ou dialquilamino, ou C_1-C_6 alcóxila; e

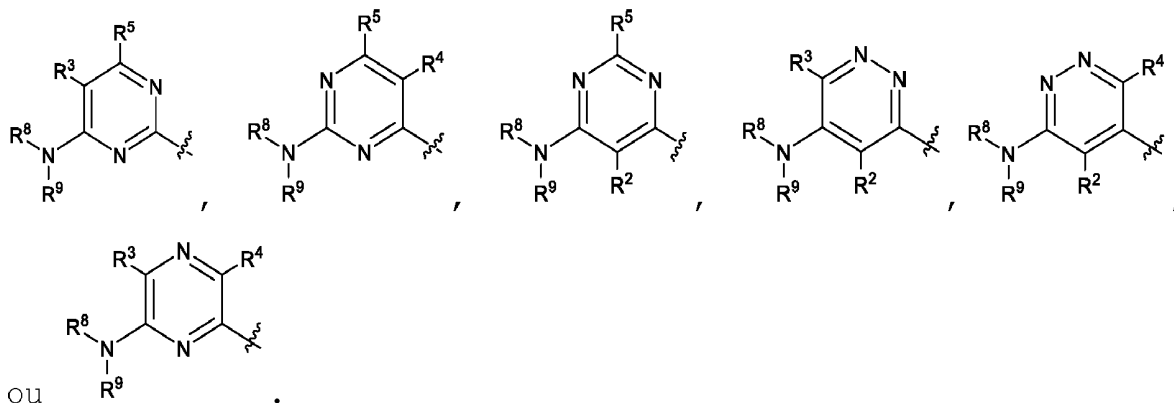
R^{15} é H, halo, ciano, ou $-OR^6$.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, sendo que o composto é caracterizado por ser de Fórmula (I0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

4. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

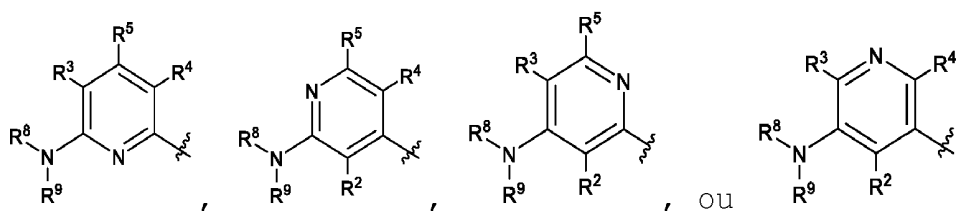


reivindicações 1 a 3, caracterizado por ser



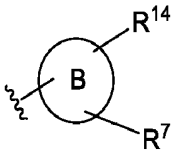
5. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

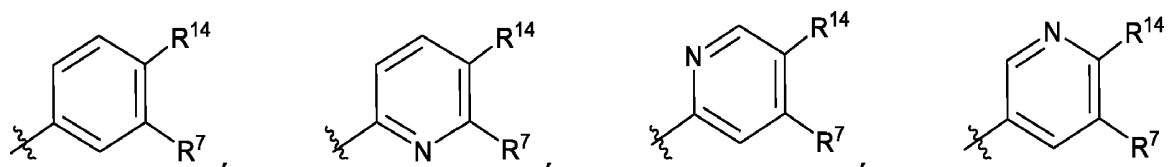
reivindicações 1 a 4, caracterizado por  ser

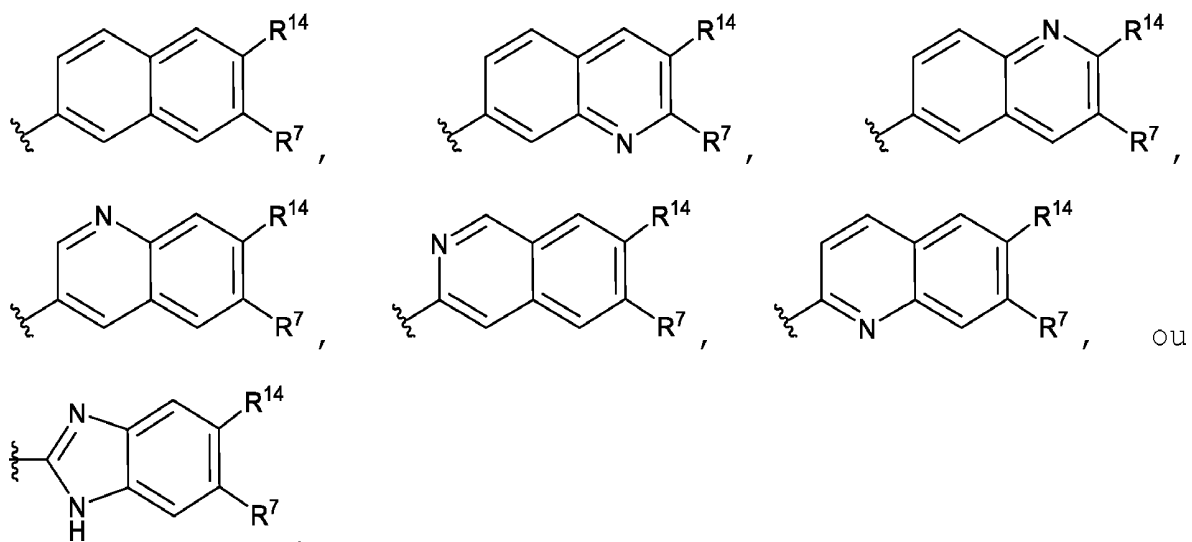


6. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo anel B ser C₆-C₁₀ arila ou heteroarila de 5 a 10 membros.

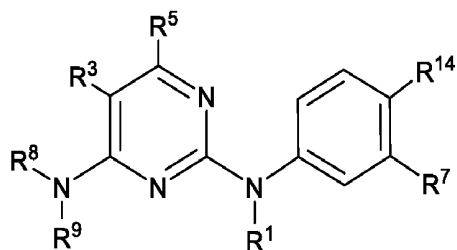
7. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 6, caracterizado por  ser

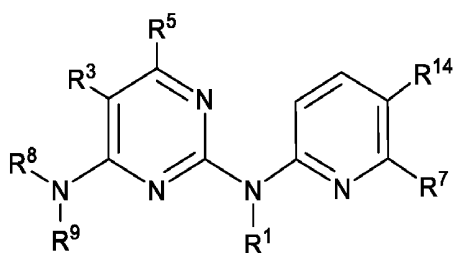




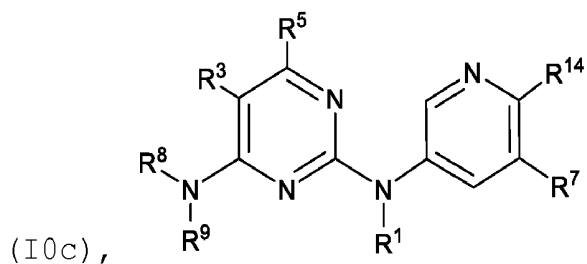
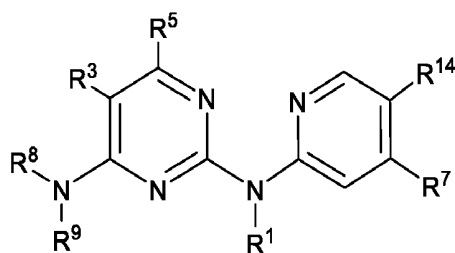
8. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser de qualquer uma das Fórmulas (I0a) a (I0l):



(I0a),

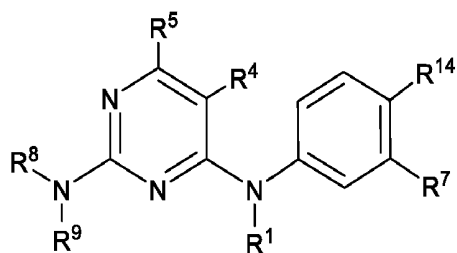


(I0b),

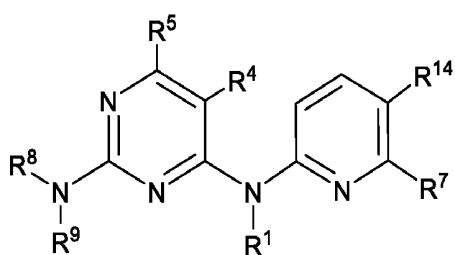


(I0c),

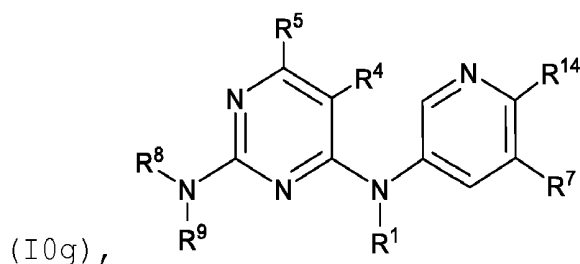
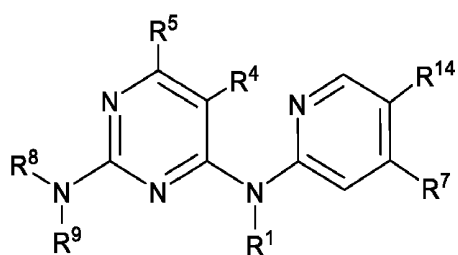
(I0d),



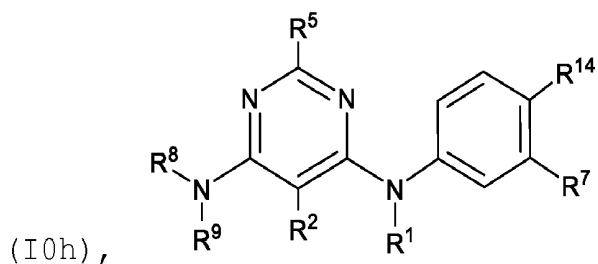
(I0e),



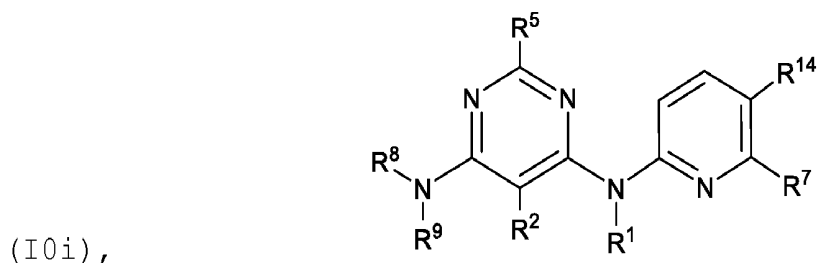
(I0f),



(I0g),

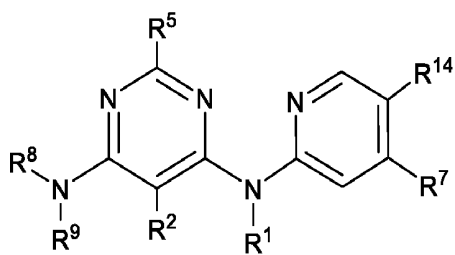


(I0h),

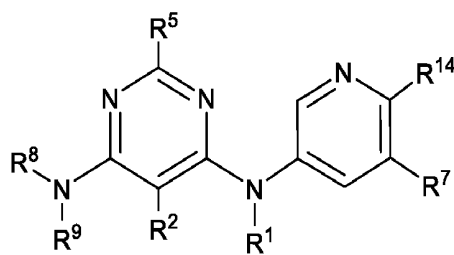


(I0i),

(I0j),



(I0k),

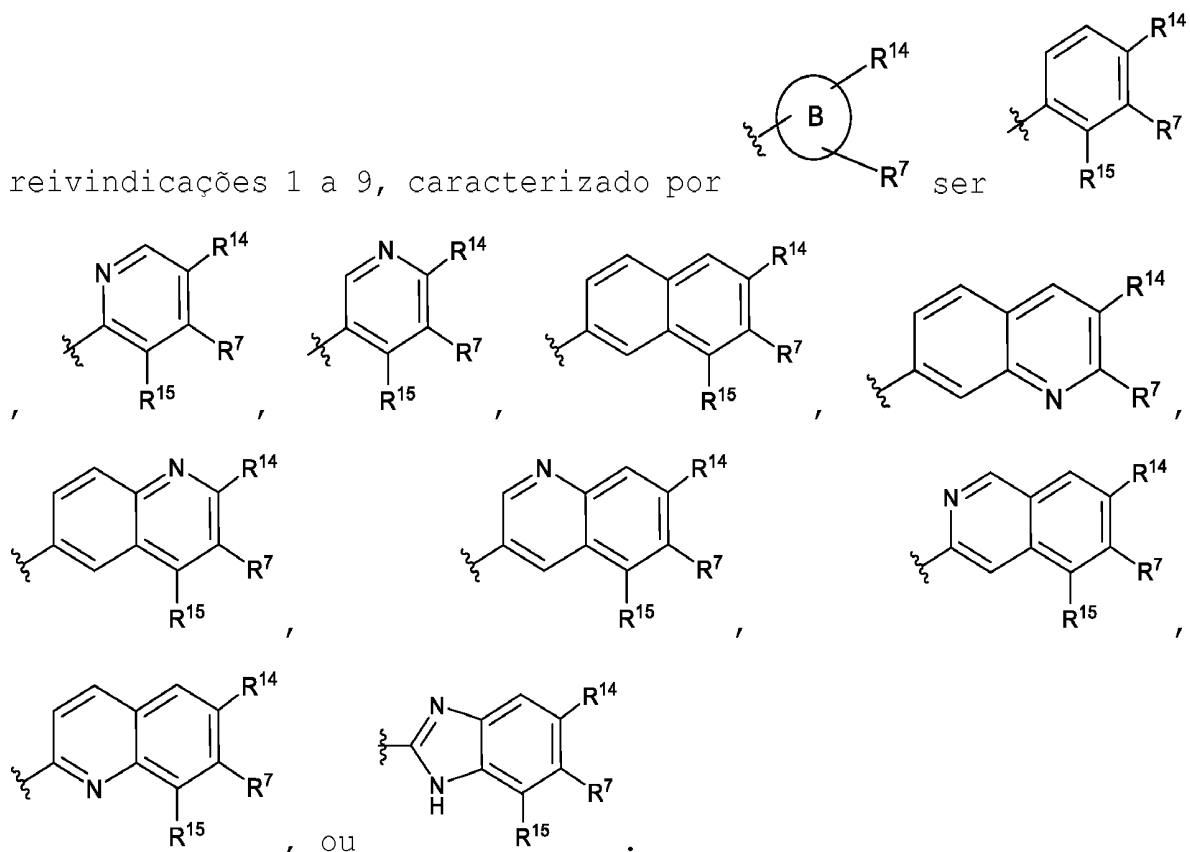


(I0l),

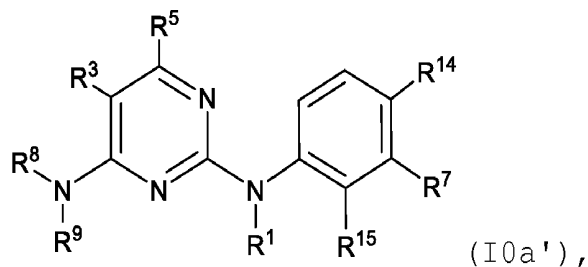
ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

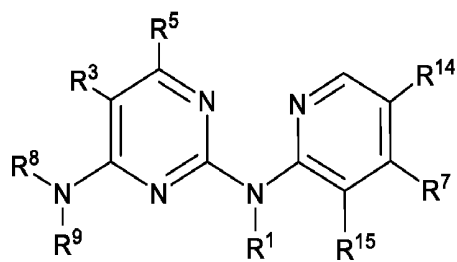
9. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo anel B ser C₆-C₁₀ arila ou heteroarila de 5 a 10 membros substituída por um R¹⁵.

10. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

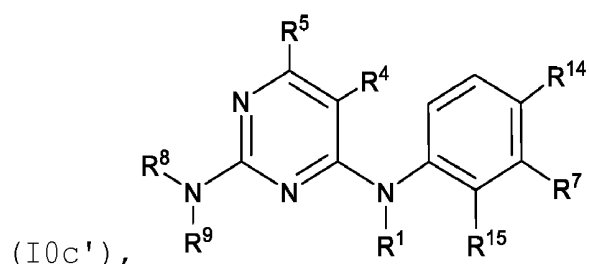
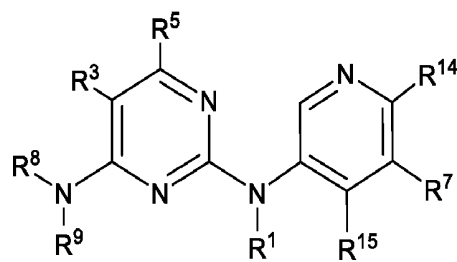


11. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado por ser de qualquer uma das Fórmulas (I0a')-(I0i'):



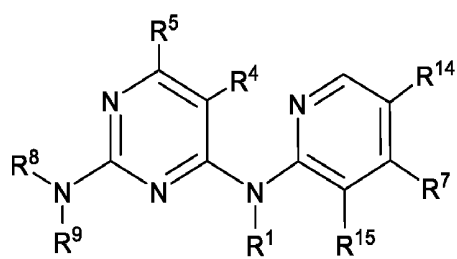


(I0b'),

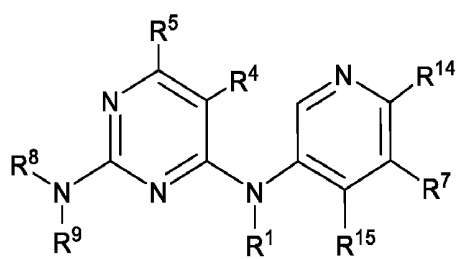


(I0c'),

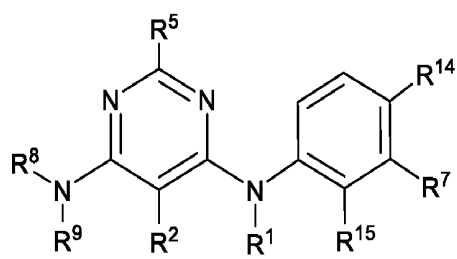
(I0d'),



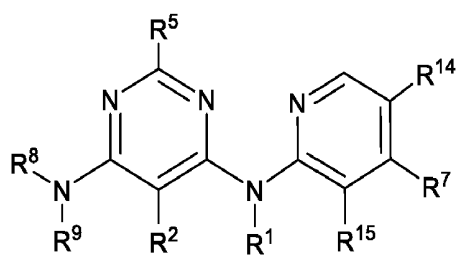
(I0e'),



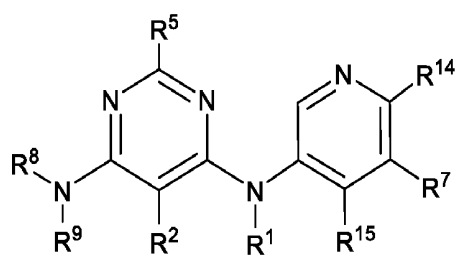
(I0f'),



(I0g'),



(I0h'),

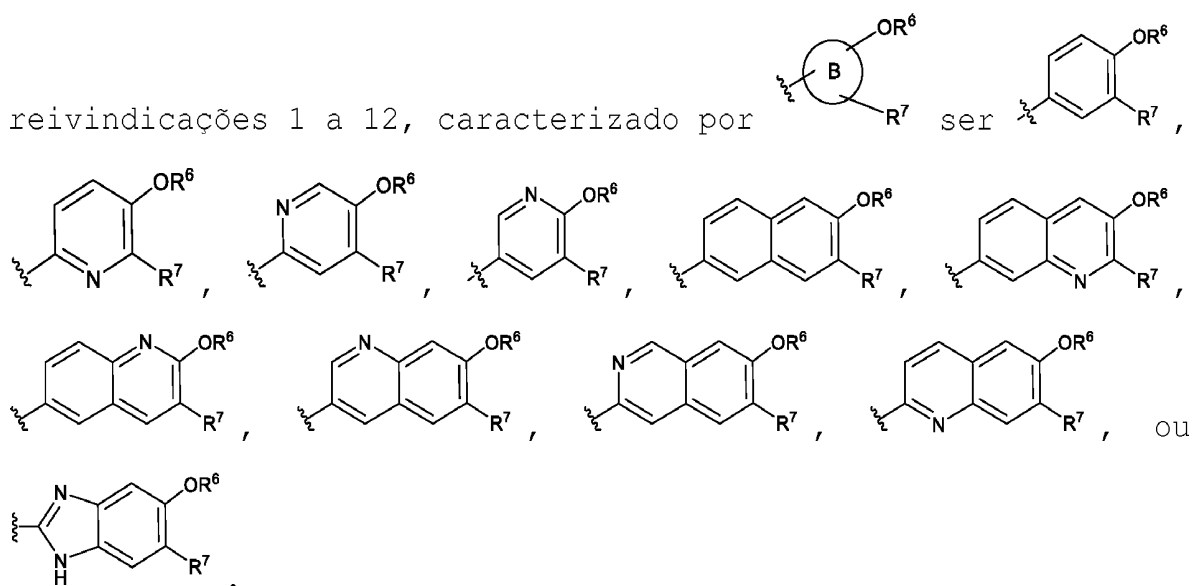


(I0i'),

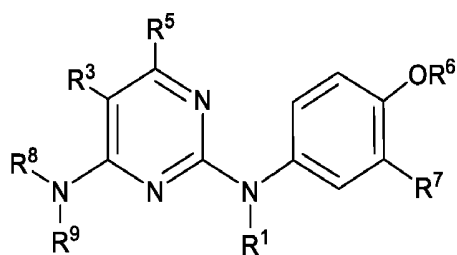
ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser de Fórmula (I) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

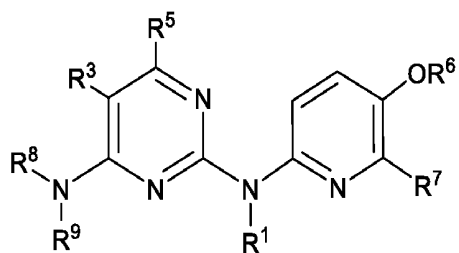
13. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por



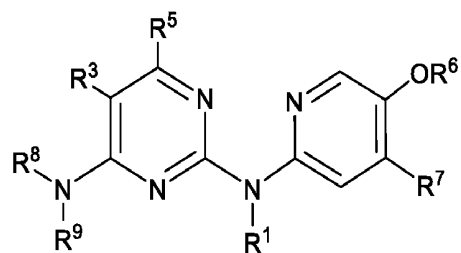
14. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado por ser de Fórmula (Ia) a (II):



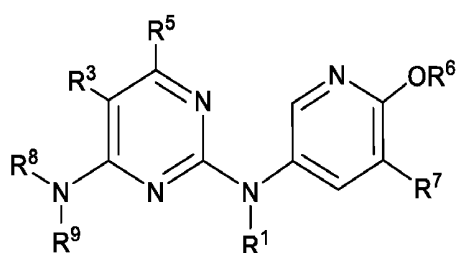
(Ia),



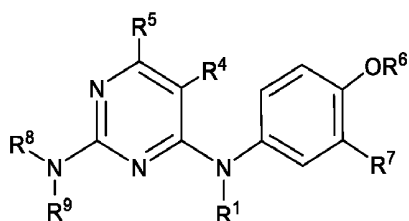
(Ib),



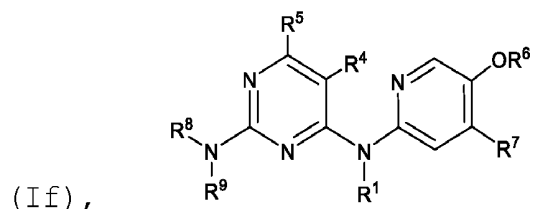
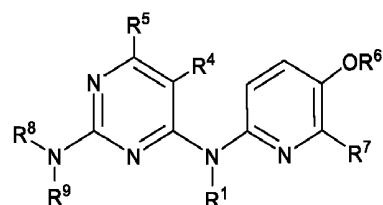
(Ic),



(Id),

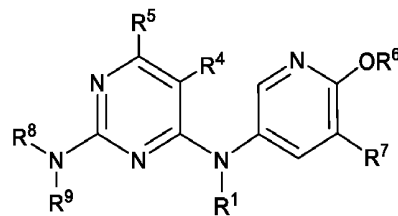


(Ie),

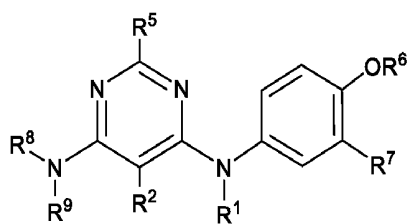


(If),

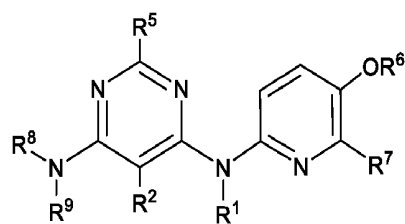
(Ig),



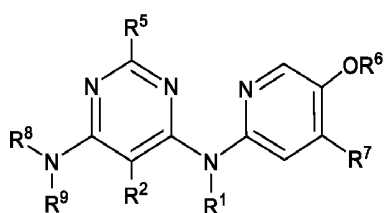
(Ih),



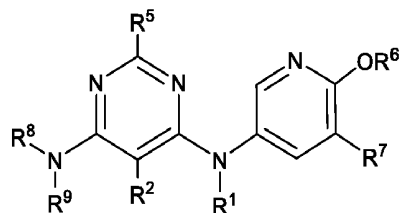
(Ii),



(Ij),



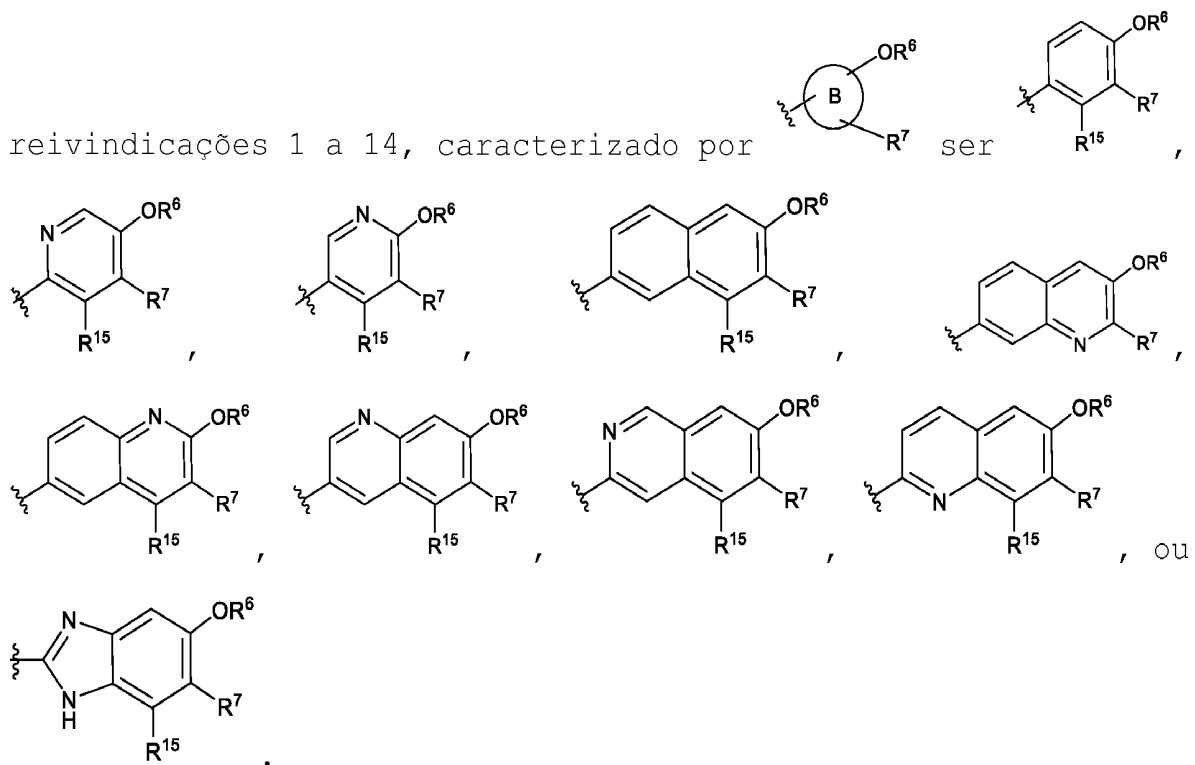
(Ik),



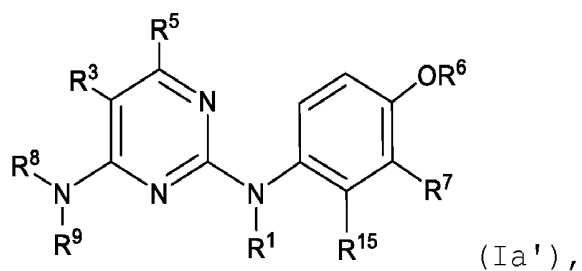
(Il),

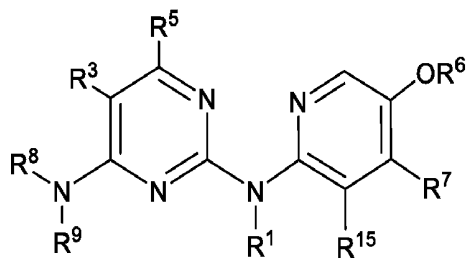
ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

15. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

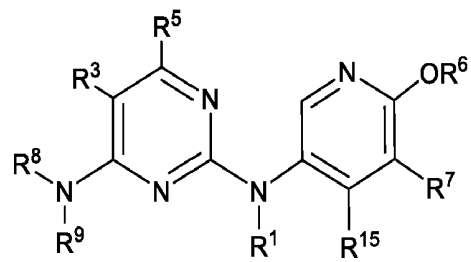


16. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por ser de Fórmula (Ia')-(Ii'):

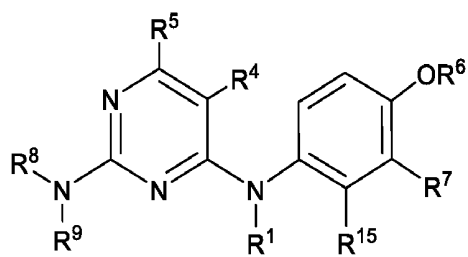




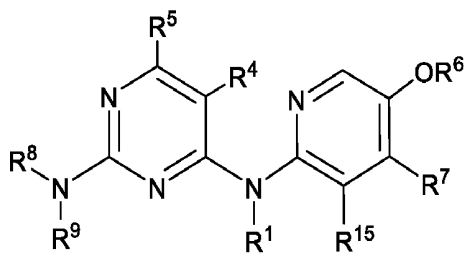
(Ib'),



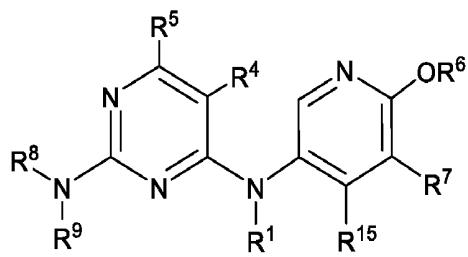
(Ic'),



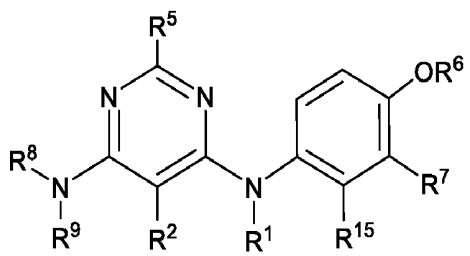
(Id'),



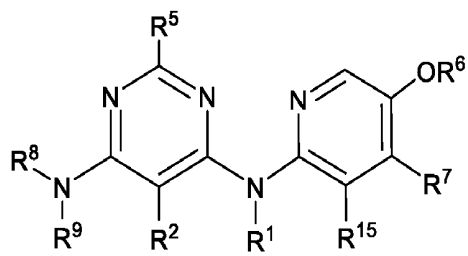
(Ie'),



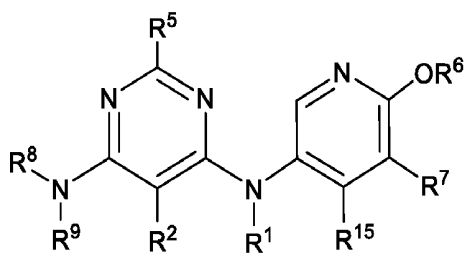
(If'),



(Ig'),



(Ih'),



(Ii'),

ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

17. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado por pelo menos um X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 ser N.

18. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por X^1 e X^3 serem N.

19. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado por X^1 e X^3 serem N, X^2 ser CR^3 e X^4 ser CR^5 .

20. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado por R^1 ser C_1 - C_4 alquila.

21. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado por R^1 ser H.

22. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado por no máximo um de R^3 e R^5 não ser H.

23. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado por R^3 ser H ou halo.

24. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 23, caracterizado por R^3 ser H.

25. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado por R^5 ser C_1 - C_6 alquila.

26. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado por no máximo um de R^4 e R^5 não ser H.

27. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado por pelo menos um de R^4 e R^5 não ser H.

28. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado por R^4 ser H, C_1-C_6 alquila, ou halo.

29. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado por no máximo um de R^2 e R^5 não ser H.

30. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado por pelo menos um de R^2 e R^5 não ser H.

31. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado por R^2 ser H, C_1-C_6 alquila, ou halo.

32. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado por R^5 ser C_1-C_6 alquila.

33. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado por R^6 ser $-Q^1-T^1$, em que Q^1 é uma ligação ou ligante C_1-C_6 alquilenos opcionalmente substituído por um ou mais de halo, e T^1 é H, halo, ciano, ou R^{S1} , em que R^{S1} é C_3-C_8 cicloalquila, fenila, heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros e R^{S1} é opcionalmente substituído por um ou mais de halo, C_1-C_6 alquila, hidroxila, oxo, NR^cR^d , ou C_1-C_6 alcoxila.

34. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado por R^6 ser C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C_1-C_6 alcoxila.

35. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por R^6 ser C_1-C_6 alquila não substituída.

36. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado por R^7 ser $-Q^2-T^2$, em que Q^2 é uma ligação ou $C(O)NR^e$, e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

37. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado por R^7 ser $-Q^2-T^2$, em que Q^2 é uma ligação, e T^2 é heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros, em que a heteroarila de 5 a 10 membros ou heterocicloalquila de 4 a 12 membros é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

38. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado por T^2 ser heterocicloalquila de 4 a 12 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, que é opcionalmente substituída por um ou mais $-Q^3-T^3$.

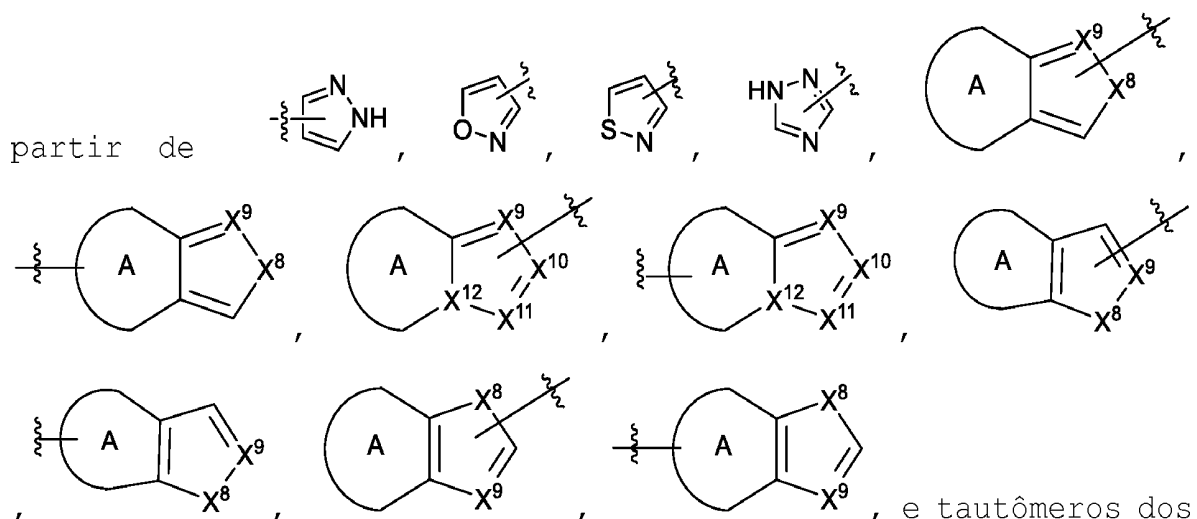
39. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado por T^2 ser heterocicloalquila bicíclica de 8 a 12 membros que compreende um anel de arila ou heteroarila de 5 a 6 membros fundido com um anel não aromático.

40. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado por T^2 ser heterocicloalquila bicíclica de 8 a 12 membros que compreende um

anel de arila ou heteroarila de 5 a 6 membros fundido com um anel não aromático, em que o anel de arila ou heteroarila de 5 a 6 membros é conectado a Q².

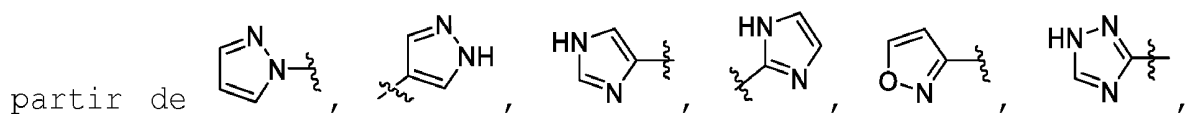
41. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado por T² ser heteroarila de 5 a 10 membros.

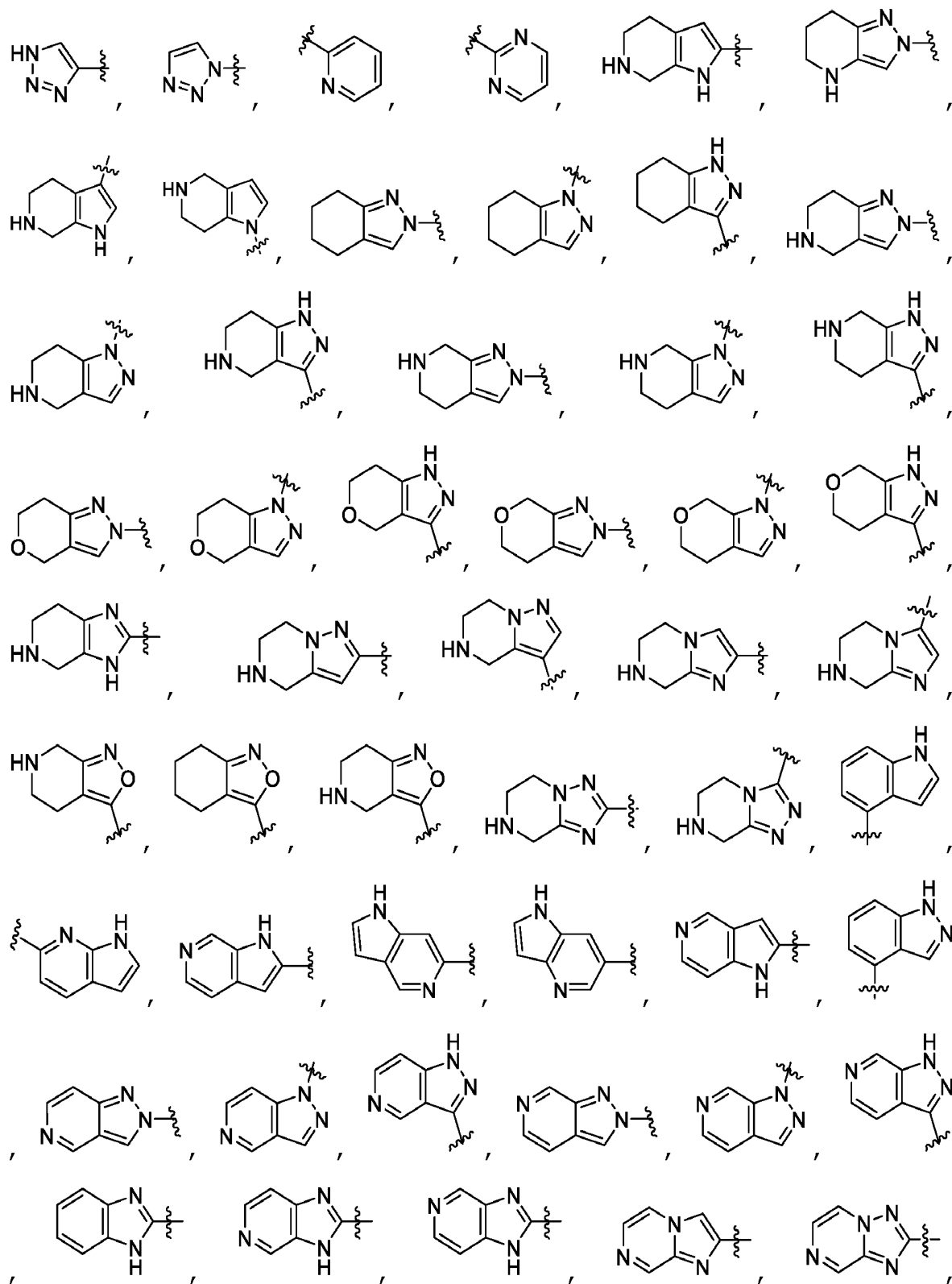
42. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado por T² ser selecionado a

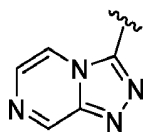


, e tautômeros dos mesmos, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais -Q³-T³, em que X⁸ é NH, O, ou S, cada um de X⁹, X¹⁰, X¹¹, e X¹² é independentemente CH ou N, e pelo menos um de X⁹, X¹⁰, X¹¹, e X¹² é N, e o anel A é uma C₅-C₈ cicloalquila, fenila, heteroarila de 6 membros, ou heterocicloalquila de 4 a 8 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S.

43. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, caracterizado por T² ser selecionado a

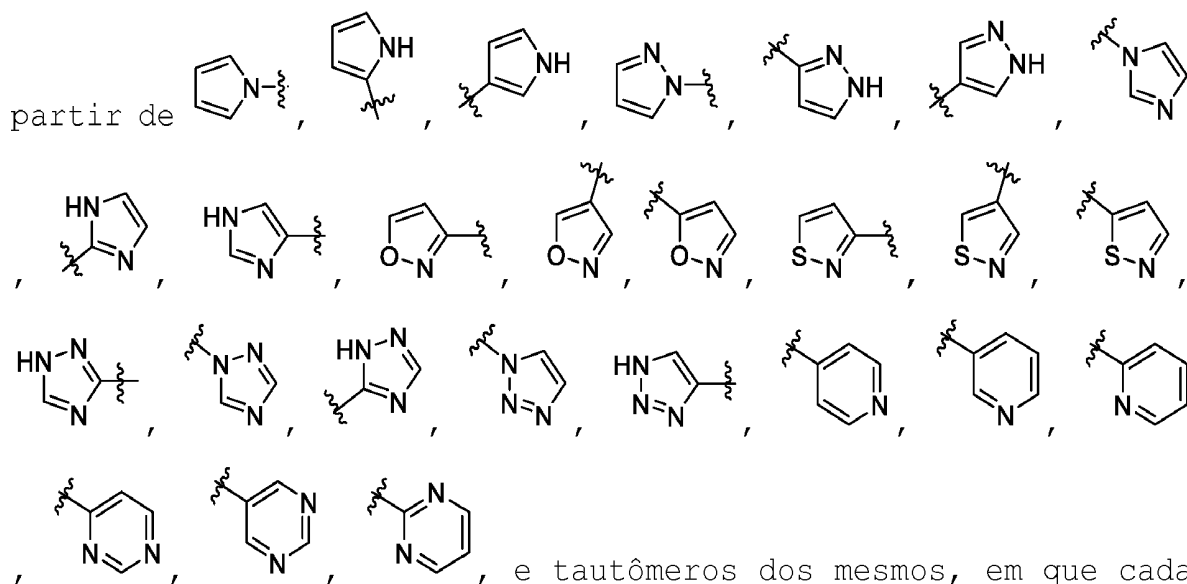






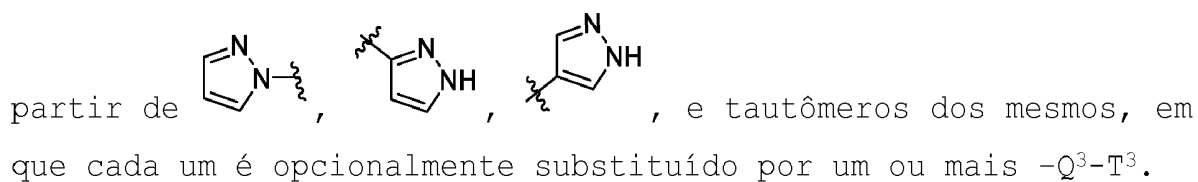
, e tautômeros dos mesmos, em que cada um é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

44. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado por T^2 ser selecionado a



um é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^3-T^3$.

45. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, caracterizado por T^2 ser selecionado a



46. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, caracterizado por cada Q^3 ser, independentemente, uma ligação ou ligante de C_1-C_3 alquileno cada um opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C_1-C_6 alcóxi, e cada T^3 é, independentemente,

selecionado a partir do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros, OR^f, C(O)R^f, C(O)OR^f, NR^fR^g, C(O)NR^fR^g, e NR^fC(O)R^g, em que a C₃-C₈ cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₆ alcóxi.

47. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, caracterizado por cada Q³ ser, independentemente, um ligante C₁-C₃ alquileno, e cada T³ ser, independentemente, NR^fR^g, em que cada um de R^f e R^g ser, independentemente, H, C₃-C₈ cicloalquila, ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por C₃-C₈ cicloalquila, em que a C₃-C₈ cicloalquila, C₆-C₁₀ arila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros ou heteroarila de 5 a 6 membros ser opcionalmente substituída por um ou mais halo, ciano, hidroxila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, ou C₁-C₆ alcóxi.

48. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado por pelo menos um de R⁸ e R⁹ serem H.

49. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, caracterizado por cada um de R⁸ e R⁹ ser H.

50. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, caracterizado por R⁸ ser H.

51. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50, caracterizado por R⁹ ser -Q⁴-T⁴, em que Q⁴ é uma ligação ou ligante C₁-C₆ alquileno opcionalmente substituído por um ou mais de halo, ciano, hidroxila, ou C₁-C₆

alcoxila, e T^4 é H, halo, OR^h , NR^hR^i , $NR^hC(O)R^i$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, ou R^{S2} , em que R^{S2} é C_3 - C_8 cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 7 membros, e R^{S2} é opcionalmente substituído por um ou mais $-Q^5-T^5$.

52. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado por Q^4 ser C_1 - C_6 alquilenos, e T^4 ser H.

53. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 52, caracterizado por cada Q^5 ser, independentemente, uma ligação ou ligante C_1 - C_3 alquilenos.

54. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 53, caracterizado por cada T^5 ser, independentemente, selecionado a partir do grupo que consiste em H, halo, ciano, C_1 - C_6 alquila, OR^j , $C(O)R^j$, $C(O)OR^j$, NR^jR^k , $C(O)NR^jR^k$, e $NR^jC(O)R^k$.

55. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, caracterizado por R^9 ser C_1 - C_6 alquila.

56. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, caracterizado por R^{14} ser H, halo, ou C_1 - C_6 alquila.

57. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, caracterizado por R^{14} ser halo ou $-OR^6$.

58. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, caracterizado por R^{14} ser halo.

59. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, caracterizado por R^{14} ser $-OR^6$.

60. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado por R^{15} ser H ou halo.

61. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado por R^{15} ser H.

62. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado por R^{15} ser H ou halo.

63. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado por R^{14} ser halo, e R^{15} ser H.

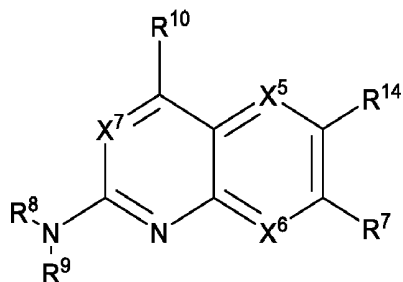
64. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 63, caracterizado por R^{14} ser $-OR^6$, e R^{15} ser H.

65. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, caracterizado por R^{14} ser halo, e R^{15} ser halo.

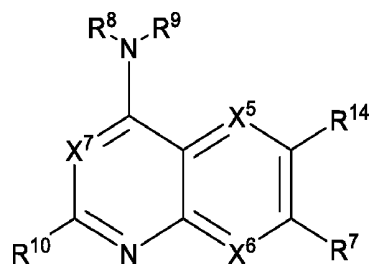
66. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 65, caracterizado por R^{14} ser $-OR^6$, e R^{15} ser halo.

67. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de Fórmula (II0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

68. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado por ser de Fórmulas (II0a) ou (II0b):



(II0a),

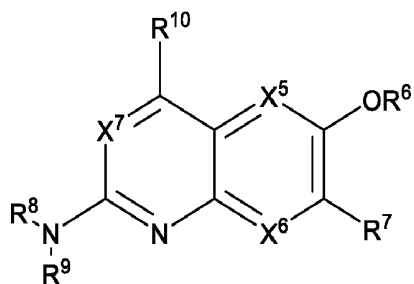


(II0b),

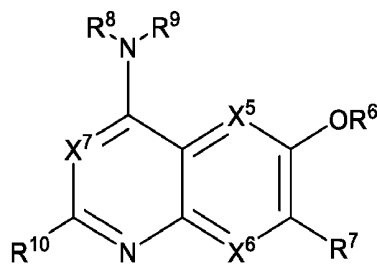
ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

69. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, sendo que o composto é caracterizado por ser de Fórmula (II), ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

70. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, caracterizado por ser de Fórmula (IIa) ou (IIb):



(II0a),



(II0b),

ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

71. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, caracterizado por cada um de X⁵, X⁶ e X⁷ ser CH.

72. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 71, caracterizado por pelo menos um de X^5 , X^6 e X^7 ser N.

73. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 72, caracterizado por no máximo um de X^5 , X^6 e X^7 ser N.

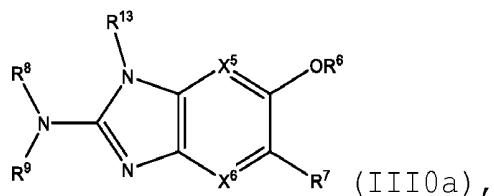
74. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 73, caracterizado por R^{10} ser heterocicloalquila de 4 a 7 membros opcionalmente substituída que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S.

75. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 74, caracterizado por R^{10} ser conectado ao grupo bicíclico de Fórmula (II) por meio de uma ligação carbono-carbono.

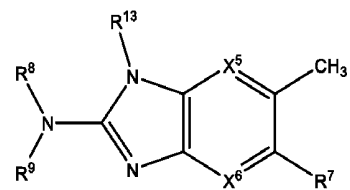
76. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 75, caracterizado por R^{10} ser conectado ao grupo bicíclico de Fórmula (II) por meio de uma ligação de carbono-nitrogênio.

77. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, sendo que o composto é caracterizado por ser de Fórmula (III0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

78. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 77, caracterizado por ser de Fórmula (III0a) ou (III0b):



(III0a),



(III0b),

ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do COMPOSTO ou do tautômero.

79. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser de Fórmula (III) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto ou do tautômero.

80. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, caracterizado por R^{11} e R^{12} juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma heterocicloalquila de 4 a 7 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, em que a heterocicloalquila de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C_1 - C_6 alquila, hidroxila, oxo, amino, mono ou dialquilamino, ou C_1 - C_6 alcoila.

81. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 80, caracterizado por R^{11} e R^{12} juntos com o átomo de carbono ao qual são ligados formam uma C_4 - C_8 cicloalquila que é opcionalmente substituída por um ou mais de halo, C_1 - C_6 alquila, hidroxila, oxo, amino, mono ou dialquilamino, ou C_1 - C_6 alcoila.

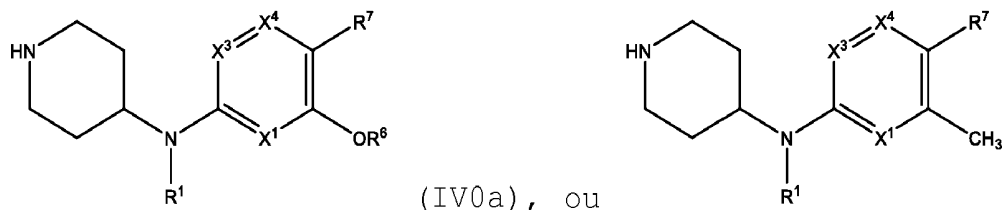
82. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, caracterizado por cada um de X^5 e X^6 serem CH.

83. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, caracterizado por cada um de X^5 e X^6 serem N.

84. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 83, caracterizado por um de X^5 e X^6 ser CH e o outro ser CH.

85. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser de Fórmula (IV0) ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

86. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado por ser de Fórmula (IV0a) ou (IV0b):



(IV0b),

ou um tautômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto ou do tautômero.

87. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 86, sendo que o composto é caracterizado por ser selecionado a partir daqueles na Tabela 1 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

88. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 87, sendo que o composto é caracterizado por inibir uma quinase com um valor de IC_{50} de inibição de enzima de

cerca de 100 nM ou mais, 1 μ M ou mais, 10 μ M ou mais, 100 μ M ou mais, ou 1.000 μ M ou mais.

89. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 88, sendo que o composto é caracterizado por inibir uma quinase com um valor de IC₅₀ de inibição de enzima de cerca de 1 mM ou mais.

90. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 89, sendo que o composto é caracterizado por inibir uma quinase com um valor de IC₅₀ de inibição de enzima de 1 μ M ou mais, 2 μ M ou mais, 5 μ M ou mais, ou 10 μ M ou mais, em que a quinase é um ou mais dos seguintes: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK e Src.

91. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 90, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

92. MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM DISTÚRPIO SANGUÍNEO por meio da inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de ehmt1 e ehmt2, sendo que o método é caracterizado por compreender administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 91.

93. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, caracterizado pelo distúrbio sanguíneo ser anemia falciforme ou β -talassemia.

94. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 93, caracterizado pelo distúrbio sanguíneo ser um câncer hematológico.

95. MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM CÂNCER por meio da inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de ehmt1 e ehmt2, sendo que o método é caracterizado por compreender administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 94.

96. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 95, caracterizado pelo câncer ser linfoma, leucemia, melanoma, câncer de mama, câncer de ovário, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, câncer de pulmão, câncer de cérebro, ou câncer hematológico.

97. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 96, caracterizado pelo câncer hematológico ser leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia linfocítica crônica (CLL).

98. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo linfoma ser linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma de Burkitt ou Linfoma de Não Hodgkin.

99. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 95, caracterizado pelo câncer ser leucemia mielogênica crônica (CML), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda ou leucemia de linhagem misturada, ou síndromes mielodisplásicas (MDS).

100. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 99, caracterizado por um composto de qualquer

uma das Fórmulas (I0) a (IV0) ou (I) a (III) ser um inibidor seletivo de EHMT2.

101. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 100, caracterizado por ser para uso na prevenção ou tratamento de um distúrbio sanguíneo por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

102. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 101, caracterizado pelo distúrbio sanguíneo ser anemia falciforme ou β -talassemia.

103. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 102, caracterizado pelo distúrbio sanguíneo ser um câncer hematológico.

104. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 103, caracterizado por ser para uso na prevenção ou tratamento de um câncer por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

105. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 104, caracterizado pelo câncer ser linfoma, leucemia, melanoma, câncer de mama, câncer de ovário, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, câncer de pulmão, câncer de cérebro, ou câncer hematológico.

106. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 105, caracterizado pelo câncer hematológico ser leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia linfocítica crônica (CLL).

107. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 106, caracterizado por o linfoma ser linfoma

difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma de Burkitt ou Linfoma de Não Hodgkin.

108. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 107, caracterizado pelo câncer ser leucemia mielogênica crônica (CML), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda ou leucemia de linhagem misturada, ou síndromes mielodisplásicas (MDS).

109. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 108, sendo que o composto é caracterizado por qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) ou (I) a (III) serem um inibidor seletivo de EHMT2.

110. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 109, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para prevenção ou tratamento de um distúrbio sanguíneo por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

111. USO, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 110, caracterizado pelo distúrbio sanguíneo ser anemia falciforme ou β -talassemia.

112. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 111, caracterizado pelo distúrbio sanguíneo ser um câncer hematológico.

113. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 112, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para prevenção ou tratamento de um câncer por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2.

114. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 113, caracterizado pelo câncer ser linfoma, leucemia, melanoma, câncer de mama, câncer de ovário, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, câncer de pulmão, câncer de cérebro, ou câncer hematológico.

115. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 114, caracterizado pelo câncer hematológico ser leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia linfocítica crônica (CLL).

116. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 115, caracterizado pelo linfoma ser linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma de Burkitt ou Linfoma de Não Hodgkin.

117. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 116, caracterizado pelo câncer ser leucemia mielogênica crônica (CML), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda ou leucemia de linhagem misturada, ou síndromes mielodisplásicas (MDS).

118. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 117, caracterizado pelo composto de qualquer uma das Fórmulas (I0) a (IV0) ou (I) a (III) ser um inibidor seletivo de EHMT2.

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM DISTÚRPIO SANGUÍNEO, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR UM CÂNCER E USO DE UM COMPOSTO

A presente revelação se refere a compostos heterocíclicos substituídos com amina. A presente revelação também se refere a composições farmacêuticas que contêm esses compostos e métodos para tratar um distúrbio (por exemplo, câncer) por meio de inibição de uma enzima metiltransferase selecionada a partir de EHMT1 e EHMT2, administrando-se um composto heterocíclico substituído com amina revelado no presente documento ou uma composição farmacêutica do mesmo a indivíduos que necessitam do mesmo. A presente revelação também se refere ao uso de tais compostos para pesquisa ou outros propósitos não terapêuticos.